



変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術の遠隔期成績の改善に関する研究

著者	川本 尚紀
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第19154号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00129299

変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術の遠隔期成績の改善に関する

研究

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

先進循環器医学講座 先進心臓血管外科学分野

川本 尚紀

目次

I.	要約.....	7
	背景	7
	方法と結果	7
	結論	9
	略語一覧.....	10
II.	研究背景.....	12
II-1	研究に至った経緯.....	12
II-2	変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後の遠隔期における課題 と研究計画	14
II-2-1	変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後の Patient Prosthesis Mismatch(PPM)に関する研究.....	15
II-2-2	変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後の遠隔期における 僧帽弁逆流の再発に関する研究	16
II-2-3	変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後の新規心房細動 発症に関する研究(研究 I).....	17
II-2-4	変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後の機能的僧帽弁狭 窄症に関する研究(研究 II).....	18
II-2-5	変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する低侵襲僧帽弁形成術の遠隔期成績 に関する研究(研究 III).....	19
III.	研究の目的.....	22
III-1	変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術施行後の新規心房細動発症 に関する研究(研究 I).....	22
III-2	変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後の機能的僧帽弁狭窄症 を引き起こすリスク因子の検討と、術後心機能、遠隔期成績に及ぼす影響に 関する研究(研究 II)	22
III-3	変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する低侵襲僧帽弁形成術の遠隔期成績に関す る研究(研究 III).....	23
IV.	方法.....	24
IV-1	研究 I の方法	24
IV-1-1	患者選択.....	24
IV-1-2	術前・術中・術後評価項目	25

IV-1-3 手術手技.....	25
IV-1-4 術後心機能の評価.....	27
IV-1-5 本研究における新規心房細動発症の定義.....	28
IV-1-6 評価事項とフォローアップ.....	28
IV-1-7 統計解析.....	29
IV-2 研究Ⅱの方法.....	30
IV-2-1 患者選択.....	30
IV-2-2 術前・術中・術後評価項目.....	30
IV-2-3 手術手技.....	31
IV-2-4 術後心機能の評価.....	33
IV-2-5 本研究における術後機能的僧帽弁狭窄症の定義.....	34
IV-2-6 評価事項とフォローアップ.....	34
IV-2-7 統計解析.....	35
IV-3 研究Ⅲの方法.....	36
IV-3-1 患者選択.....	36
IV-3-2 術前・術中・術後評価項目.....	37
IV-3-3 低侵襲僧帽弁形成術の除外基準.....	38
IV-3-4 低侵襲僧帽弁形成術の方法.....	38
IV-3-5 術後心機能の評価.....	39
IV-3-6 評価事項とフォローアップ.....	40
IV-3-7 統計解析.....	41
V. 研究結果.....	43
V-1 研究Ⅰの結果.....	43
V-1-1 新規心房細動発症群と非発症群における患者背景の比較.....	43
V-1-2 新規心房細動発症群と非発症群における術中因子の比較.....	44
V-1-3 新規心房細動発症群と非発症群における術後早期死亡、遠隔期死亡、 生存率の比較.....	44
V-1-4 新規心房細動発症群と非発症群における術後フォローアップでの心エ コー所見と、術後経過の比較.....	45
V-1-5 新規心房細動発症群と非発症群における術後遠隔期での再発僧帽弁逆 流と僧帽弁再手術の比較.....	46
V-1-6 新規心房細動発症に関与する因子の検討.....	46
V-1-7 研究Ⅰの結果のまとめ.....	47
V-2 研究Ⅱの結果.....	48

V-2-1 術後機能的僧帽弁狭窄症発症群と非発症群における患者背景、術前心エコー所見の比較	48
V-2-2 術後機能的僧帽弁狭窄症発症群と非発症群における手術手技の比較	49
V-2-3 術後機能的僧帽弁狭窄症を引き起こすリスク因子の探索	50
V-2-4 術後機能的僧帽弁狭窄症発症群と非発症群における遠隔期生存率、MACCE 回避率の比較	51
V-2-5 術後機能的僧帽弁狭窄症が経時的な心機能に及ぼす影響	51
V-2-6 研究 II の結果のまとめ	53
V-3 研究 III の結果	53
V-3-1 低侵襲アプローチ群と正中切開群における患者背景、術前心エコー所見、病変部位の比較	53
V-3-2 低侵襲アプローチ群と正中切開群における手術手技、術中因子の比較	55
V-3-3 Matching 後患者に対する低侵襲アプローチ群と正中切開群における術後経過、術後合併症の比較	56
V-3-4 Matching 後患者に対する低侵襲アプローチ群と正中切開群における術後心エコー所見の比較	57
V-3-5 Matching 後患者に対する低侵襲アプローチ群と正中切開群における生存率、MACCE 回避率、僧帽弁再手術回避率の比較	58
V-3-6 研究 III の結果のまとめ	59
VI. 考察	60
VI-1 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後、新規心房細動発症を引き起こすリスク因子の解明と、術後成績に及ぼす影響（研究 I）	60
VI-2 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後の機能的僧帽弁狭窄症を引き起こすリスク因子の解明と、術後心機能、遠隔期成績に及ぼす影響（研究 II）	63
VI-3 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する低侵襲アプローチによる僧帽弁形成術の手術成績と中期成績に与える影響（研究 III）	67
VII. 結論	72
VIII. 謝辞	73
IX. 参考資料	74
IX-1 僧帽弁閉鎖不全症の病態および病因	74

IX-1-1 変性性僧帽弁閉鎖不全症.....	75
IX-1-2 リウマチ性僧帽弁閉鎖不全症.....	76
IX-1-3 結合織疾患と遺伝性疾患.....	77
IX-1-4 心内膜炎.....	78
IX-1-5 2次性僧帽弁閉鎖不全症.....	79
IX-2 僧帽弁閉鎖不全症の診断と自然歴.....	80
IX-2-1 1次性僧帽弁閉鎖不全症.....	81
IX-2-2 2次性僧帽弁閉鎖不全症.....	83
IX-3 僧帽弁閉鎖不全症の手術適応と術式.....	84
IX-3-1 1次性僧帽弁閉鎖不全症.....	85
IX-3-1-1 1次性僧帽弁閉鎖不全症の手術適応	85
IX-3-1-2 1次性僧帽弁閉鎖不全症に対する形成術式	86
IX-3-1-2-1 後尖病変	87
IX-3-1-2-2 前尖病変	88
IX-3-1-2-3 両尖病変	89
IX-3-1-2-4 弁輪形成.....	90
IX-3-2 2次性僧帽弁閉鎖不全症.....	90
IX-3-2-1 2次性僧帽弁閉鎖不全症の手術適応	90
IX-3-2-2 2次性僧帽弁閉鎖不全症に対する術式	91
IX-4 当院における変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術術後の Patient Prosthesis Mismatch に関する検討.....	92
IX-5 当院における変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術術後の再発僧 帽弁逆流に関する検討	94
IX-6 人工弁輪サイズを含む 24 因子を用いた matching 後患者に対する低侵襲僧帽 弁形成術群 (MICS 群) と正中切開僧帽弁形成術患者群(Sternotomy 群)にお ける手術成績、遠隔期成績の比較.....	96
IX-6-1 経緯	96

IX-6-2	人工弁輪サイズを含む 24 因子を用いた matching 後患者に対する低侵襲僧帽弁形成術群（MICS 群）と正中切開僧帽弁形成術患者群（Sternotomy 群）における手術所見、術後経過、術後合併症の比較.....	97
IX-6-3	人工弁輪サイズを含む 24 因子を用いた matching 後患者に対する低侵襲僧帽弁形成術群（MICS 群）と正中切開僧帽弁形成術患者群(Sternotomy 群)における MACCE 回避率、僧帽弁再手術回避率、生存率の比較.....	99
IX-6-4	人工弁輪サイズを含む 24 因子を用いた matching 後患者に対する低侵襲僧帽弁形成術群（MICS 群）と正中切開僧帽弁形成術患者群(Sternotomy 群)における手術成績、遠隔期成績の比較に関する考察	100
X.	参考文献.....	101
XI.	図 1-20	133
XII.	表 1-16	153

I. 要約

【背景】僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術は弁形成が可能と判断される場合は第一選択の手術治療として急激に普及しつつある。しかしながら、遠隔期成績の観点からどのような形成術をすべきかは一概に定められていない。また、僧帽弁形成術を施行される患者群は、比較的若年であり、遠隔期の再発や再手術、心血管イベントの発生が臨床的に問題となってきた。そこで今回、遠隔期成績を改善する変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術の研究を以前誌上報告した研究と併せて、国立循環器病研究センターの経験例を用いて後方視的に検討した。

【方法と結果】

研究 I の方法:2015 年までの変性性僧帽弁閉鎖不全症に対して僧帽弁形成術を施行した、318 例を用いて、術前背景、手術背景、術後心エコー所見から、術後に新規心房細動の発症に関与する因子を抽出した。また、術後の新規心房細動の発症が、遠隔期成績に及ぼす影響を検討した。

研究 I の結果:フォローアップ期間に 29 例の新規心房細動発症患者を検出した。多変量解析による新規心房細動発症のリスク因子としては、圧半減期時間の上昇や、左房径の拡大、小さい人工弁輪サイズが独立した危険因子となった。生存率に関しては、新規心房細

動発症患者とその他の患者では有意差はなかった($p=0.99$)。しかしながら、一過性脳虚血発作や脳梗塞の頻度は、新規心房細動発症患者で相対的に高い傾向となった。($p=0.05$)

研究Ⅱの方法:2017 年までの変性性僧帽弁閉鎖不全症に対して僧帽弁形成術を施行した、602 例を対象に、術後機能的僧帽弁狭窄症を発症するリスク因子を術前背景と手術背景から抽出し、機能的僧帽弁狭窄症が術後の心機能や、遠隔期成績に与える影響を混合効果モデルを用いて検討した。

研究Ⅱの結果:術後経僧帽弁圧格差が 5mmHG 以上の機能的僧帽弁狭窄症を示した患者は 51 例となった。術後機能的僧帽弁狭窄症を引き起こすリスク因子としては、edge to edge repair、術前左房径、3 度以上の三尖弁逆流、そして小さい人工弁輪のサイズのみが危険因子であることが判明した。また、混合効果モデルを用いた心機能の経時的な比較では、機能的僧帽弁狭窄症患者では、左房径拡大、右房右室圧格差上昇、三尖弁逆流の進行が有意に早いことが明らかとなった。しかしながら、生存率や MACCE 回避率には明らかな有意差はなかった。

研究Ⅲの方法:2017 年までの変性性僧帽弁閉鎖不全症に対して、僧帽弁形成術を施行した 602 例に対して、低侵襲アプローチで施行した群 139 例と正中切開群 463 例に対して propensity score matching を用いて、23 因子の背景を均一化し、術後心機能、術後経過、遠隔期成績を比較検討した。

研究Ⅲの結果:matching 後、両群ともに 93 例となった。手術時間の短縮、輸血率の減少、早期抜管、入院期間の短縮が低侵襲アプローチ群で認められた。しかしながら、左室駆出率の低下、左室収縮末期径の上昇が認めれ、不十分な心筋保護の灌流によるものと考えられた。遠隔期生存率、再手術回避率などには両群で有意差は認めなかった。

【結論】

上記3研究において、種々の弁形成の手法は手術成績、遠隔期成績には影響を及ぼさず、遠隔期成績を改善するためには、小さな人工弁輪を用いた弁輪形成をできるだけ避ける必要があると考えられた。また、低侵襲僧帽弁形成術は既存の形成術と同等以上の成績を出すことができるが、心筋保護を改善することでさらに良好な結果を残せる可能性が示唆された。

略語一覧

ACC: American College of Cardiology アメリカ心臓病学会

ASD: Atrial septal defect 心房中隔欠損症

Af: Atrial fibrillation 心房細動

AHA: American Heart Association アメリカ心臓協会

AVR: Aortic Valve Replacement 大動脈弁置換術

BNP: Brain Natriuretic Peptide 脳性ナトリウム利尿ペプチド

BSA: Body surface area 体表面積

CABG: coronary artery bypass grafting 冠動脈バイパス術

COPD: chronic obstructive pulmonary disease 閉塞性肺疾患

CT: Computed Tomography

EF: Ejection fraction 駆出率

ESC: European Society of Cardiology 欧州心臓病学会

FED: Fibroelastic Deficiency

FLNA: Filamin A, alpha

FMR: Functional Mitral Regurgitation 機能的僧帽弁閉鎖不全症

IABP: Intra Aortic Balloon Pumping

ICU: Intensive care unit 集中治療室

ISMICS: International society of minimally invasive cardiothoracic surgery

IMR: Ischemic Mitral Regurgitation 虚血性僧帽弁閉鎖不全症

LAD: Left Atrial Dimension 左房径

LVEDD: Left ventricular end-diastolic dimension 左室拡張末期径

LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction 左室駆出率

LVESD: Left ventricular end-systolic dimension 左室収縮末期径

LVESV: Left Ventricular End-systolic Volume 左室収縮末期容積

LVESVI: Left Ventricular End-systolic Volume Index 左室収縮末期容積指数

MICS: Minimally invasive cardiac surgery 低侵襲心臓手術

mPG: Mean Transmitral Pressure Gradient 経僧帽弁平均圧格差

MR: Mitral regurgitation 僧帽弁閉鎖不全症

MRI: Magnetic Resonance Imaging

MS: Mitral stenosis 僧帽弁狭窄症

MVP: Mitral valve plasty 僧帽弁形成術

MVR: Mitral Valve Replacement 僧帽弁置換術

NYHA: New York Heart Association ニューヨーク心臓協会

PASP: Pulmonary artery systolic pressure 肺動脈収縮期圧

PFO: Patent foramen ovale 卵円孔開存
PHT: Pressure Half Time 圧格差半減時間
PPM: Patient Prosthesis Mismatch
PTFE: Polytetrafluoroethylene
QOL: Quality Of Life
RCT: Randomized Controlled Trial 無作為化比較対照試験
RMA: Restrictive Mitral Annuloplasty 縫縮性僧帽弁形成術
SAM: Systolic Anterior Motion 僧帽弁収縮期前方運動
TEE: Transesophageal echocardiography 経食道心エコー
TGF: Transforming growth factor
TRPG: Trans Tricuspid Pressure Gradient 右室右房間圧格差
TTE: Transthoracic echocardiography 経胸壁心エコー
VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1
%FS: Fractional shortening 左室内径短縮率

II. 研究背景

II-1. 研究に至った経緯

変性性重度僧帽弁閉鎖不全症（degenerative mitral regurgitation : degenerative MR）に対する僧帽弁形成術(mitral valve plasty : MVP)は、人工弁による置換術に比較して、自己の固有の弁が温存されるため、長期間の抗凝固療法やその他の人工弁に関連した遠隔期の合併症（血栓性・梗塞性の合併症、弁機能不全、人工弁感染症など）の危険性を回避できる。さらに、僧帽弁を温存することで、それを切除した場合と比較して左室機能が温存され、術後遠隔期の生存率が良好となることが知られている^{1,2}。2012年に改訂された本邦における弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン³においても、弁形成術が可能な場合は変性性僧帽弁閉鎖不全症の手術術式として弁形成術が第一選択とされている。さらに、2017年に改定された2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease⁴においても、後尖病変単独の場合は、僧帽弁形成術が class I の適応⁵⁻²¹となっており、また、前尖病変や両尖病変においても形成可能な場合は弁形成術が class I の適応^{5, 11, 17, 22-26}となっている。

しかしながら、変性性僧帽弁閉鎖不全症はその病因や病変部位によっては非常に複雑な形成術を必要とする場合があり、また、遠隔期成績の観点からどのような僧帽弁形成術をすべきかは一概に定められておらず、術者に委ねられているのが現状である(参考資料 X-3 参照)。

報告によると、僧帽弁形成術術後遠隔期に再手術を必要とする症例は10年で4.5-8.0%と報告されており²⁷⁻³⁰、また術後遠隔期に心血管イベントを発症する可能性は20年で17%と報告されている³¹。

高齢化が進む本邦において、変性性僧帽弁閉鎖不全症に対して僧帽弁形成術を施行される患者の平均年齢は58.6歳³²と冠動脈手術の69.9歳³³、大動脈弁手術の71.9歳³⁴と比較して若年であり、遠隔期における再手術や逆流の再発、心血管イベントの発生が社会的にも、臨床的にも問題となりうる。そのため、変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術の遠隔期成績を向上させるために、どのような因子が遠隔期の合併症に関与しているのか、どのような形成術が遠隔期の成績を改善させるかを検討することは、臨床的に非常に意義のあることと考える。

また、近年、僧帽弁手術に対する低侵襲化が急速に進んできており、2010年には、International society of minimally invasive cardiothoracic surgery (ISMICS)から、consensus statementとして、低侵襲アプローチは、既存の僧帽弁形成術に取って代わるであろう

ことが示唆され³⁵、今後も急速に拡大することが予想される。しかしながら、低侵襲手術が、正中切開の患者よりも遠隔期の成績を改善するか、少なくとも、同等の遠隔期成績を保つことができるかどうかを検討している研究は限られており、低侵襲僧帽弁形成術の遠隔期成績と、功罪を比較検討することは急務と考えた。

II-2. 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術術後の遠隔期における課題と研究計画

変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術術後の遠隔期における課題は、心イベント発症（不整脈、心不全、血栓塞栓症、機能的僧帽弁狭窄症、僧帽弁逆流再発、僧帽弁再手術、遠隔期死亡）の回避と、低侵襲手術の遠隔期成績の評価と考え、私は、2012 年度から僧帽弁形成術後の遠隔期における課題として、1)僧帽弁形成術後の Patient Prosthesis Mismatch (PPM), 2) 僧帽弁形成術後の遠隔期における僧帽弁逆流の再発、3)僧帽弁形成術術後の新規心房細動発症、4)僧帽弁形成術後の機能的僧帽弁狭窄症、5)僧帽弁閉鎖不全症に対する低侵襲僧帽弁形成術の遠隔期成績、という 5 つの観点から研究を開始した。

II-2-1. 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後の Patient Prosthesis Mismatch(PPM)に関する研究

ここ数年、弁膜症術後のPPMは、術後の循環動態・心機能の悪化や、心血管イベントの発症、死亡率の上昇を招く原因として、大動脈弁位や僧帽弁位人工弁置換術において研究がされてきたが、僧帽弁形成術後の人工弁輪のサイズにおけるPPMを報告している研究はない³⁶⁻⁴⁴。僧帽弁形成術後のPPMを研究することは、形成術後遠隔期での心イベントの発症を減少させ、しいては死亡率を改善させる可能性があり、臨床的に非常に意義が深いと考え、次項で述べるような研究を東北大学大学院入学前から施行し、'Prosthesis-patient mismatch due to small ring annuloplasty in patients with degenerative mitral insufficiency'として2016年度に誌上報告⁴⁵した。(参考資料IX-4参照)

発表論文では、術後のPPM（機能的僧帽弁狭窄症）に、僧帽弁修復手技の種類や人工弁輪の形態は関係しないことが判明し、人工弁輪のサイズのみが術後のPPMに関与していることが判明した。人工弁輪のサイズが小さければ小さいほど術後の経僧帽弁圧格差は上昇し、圧半減時間も上昇することが判明した。また、PPMをきたした場合、左房のリバースリモデリングを妨げている可能性を示唆したが、PPMが術後遠隔期の心機能や合併症にどのような影響をきたすのかが課題として残された。

II-2-2. 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後の遠隔期における僧帽弁逆流の再発に関する研究

術後の遠隔期の問題点として非常に重要なものが、僧帽弁閉鎖不全症の再発である。

変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術術後の3度以上の僧帽弁逆流の再発率は20年で15-30%、再手術率は20年で6-18%、遠隔期死亡率は、20年で30-60%と報告されている^{41-44,46}。遠隔期死亡の危険因子としては、60歳以上の年齢、NYHA機能分類、

喫煙歴、冠動脈疾患、閉塞性肺疾患、低心機能、そして僧帽弁逆流の再発などがあげられている^{27,47,48}。遠隔期僧帽弁逆流の危険因子としては、前尖病変もしくは両尖病

変や、人工弁輪を使用しなかった場合、長時間の人工心肺時間、また、年齢や、術直後の1度以上の僧帽弁逆流残存などが報告されている^{27,47-50}。上述のように、術後遠隔

期での僧帽弁逆流の再発は、遠隔期の死亡率を上昇させる。そのため、遠隔期の僧帽弁逆流の再発を起こさない僧帽弁形成術をすることは、死亡率や、再手術率、心不全

率を改善させ、臨床的に非常に意義のあることである。そこで、私は、遠隔期の僧帽弁逆流の再発に関与する因子を検討するため、次項で述べるような研究を東北大学大

学院入学前から施行し、'Should annuloplasty prosthesis be selected dependent on the location of the prolapse in mitral valve repair for type II dysfunction'として2017年度に誌

上報告⁵¹した。(参考資料IX-5参照)

発表論文では、遠隔期の僧帽弁逆流の再発因子として、僧帽弁修復手技や人工弁輪のサイズなどは関与しておらず、前尖病変に対する **partial band** の使用が遠隔期における逆流の危険因子となっていることが判明し、前尖病変に対して **full ring** の使用が勧められた。しかしながら、前尖病変に対する **full ring** の使用は、術後に機能的僧帽弁狭窄症を引き起こさないかが課題として残った。

II-2-3. 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術術後の新規心房細動発症に関する研究（研究Ⅰ）

心臓術後の心房細動の発症も、しばしば認められる遠隔期問題点である。特に、僧帽弁術後患者においては、術後の心房細動の発症は、術後遠隔期における死亡の予測因子でもあるという報告がされている^{46,52}。変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術施行後に心房細動の発症に関与する因子を特定し、その術後経過への影響を検討することは非常に意義のあることと考える。そこで、2017年度の東北大学大学院入学後から、僧帽弁形成術施行後の新規心房細動発症に関する研究を行い、'Late onset of atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve repair for type II dysfunction' として2018年度に誌上報告⁵³したが、それらに新たな解析を追加して本論文にて報告する。

II-2-4. 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後の機能的僧帽弁狭窄症に関する研究（研究 II）

僧帽弁術後の機能的僧帽弁狭窄症も無視できない遠隔期における問題点である。それらは、僧帽弁術後の心不全の発症や、血栓塞栓イベントに関与していると言われており^{54,55}、変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後の機能的僧帽弁狭窄症に関する研究は必要不可欠である。我々は先に誌上報告している研究⁴⁵において、小さい人工弁輪を用いた場合、機能的僧帽弁狭窄症（PPM）を引き起こす可能性があることを報告したが、機能的僧帽弁狭窄症を引き起こす危険因子の抽出や、術後遠隔期への影響は報告していない。また、人工弁輪に関する研究において、術後の機能的僧帽弁狭窄症を回避するためにも、aortic-mitral curtainの動きを制限しないpartial bandの使用を勧めている報告もある⁵⁶。しかしながら、我々が以前に誌上報告した、僧帽弁逆流の再発に関する研究⁵¹において、前尖病変に対するpartial bandの使用は、術後の僧帽弁逆流再発の危険因子であることを報告しており、使用する人工弁輪のタイプにより術後機能的僧帽弁狭窄症を引き起こすかどうかを研究することは非常に意義のあることである。機能的僧帽弁狭窄症のリスク因子を人工弁輪の種類や僧帽弁形成術の手術手技も含め検討し、機能的僧帽弁狭窄症が及ぼす心機能の推移や、術後遠隔期成績に及ぼす影響を検討することは非常に意義があると考え、2017年度の東北大学大学院

入学後から、僧帽弁形成術後の機能的僧帽弁狭窄症に関する研究を行い、'Functional mitral stenosis after mitral valve repair for type II dysfunction: determinants and impacts on long-term outcome' として2018年度に誌上報告⁵⁷したが、それらに新たな解析を追加して本論文にて報告する。

II-2-5. 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する低侵襲僧帽弁形成術の遠隔期成績に関する研究（研究 III）

近年、僧帽弁手術領域に対する低侵襲化が急速に進んできており、低侵襲僧帽弁形成術(MICS-MVP: Minimally invasive cardiac surgery - Mitral valve plasty)の割合は、アメリカ合衆国では2004年から2008年の間に11.0%から20.1%に、ドイツでは2004年から2013年の間に13.1%から45%に増加している⁵⁸。日本でも2012年には僧帽弁形成術の15.6%が低侵襲アプローチで行われており⁵⁹、2010年には、International society of minimally invasive cardiothoracic surgery (ISMICS)から、consensus statementとして、低侵襲アプローチは、既存の僧帽弁形成術に取って代わるであろうことが示唆され³⁵、今後も急速に拡大することが予想される。低侵襲手術の利点としては、美容上の長所のみならず、胸骨切開をしないため、運動制限が術後にほとんどないこと、また、輸血率の低下や、

入院期間の短縮、術後疼痛の減少、肺機能の維持も認められ、医療経済的にも有用であるとの報告がある^{35,60-64}。また、遠隔期の死亡率や有病率（術後創部感染・縦隔炎、心房細動発症）に関しても優れているとの報告があり³⁵、患者のQOLだけではなく遠隔期成績の改善が期待される。しかしながら、その手術手技の複雑さから、心筋保護や脳保護の観点で有用ではないとの報告や、大動脈解離などの重篤な合併症を引き起こす可能性もあることなどが報告されている^{58,65-67}。また、同様に、手術手技や患者の解剖学的な特徴などから、相対的に低侵襲アプローチが適応ではない患者なども存在する⁶⁸。そのため、正中切開の患者と、低侵襲アプローチの患者群を後方視的に比較検討することは難しい^{58,68}。

上記の点を踏まえて、低侵襲手術が、正中切開の患者よりも遠隔期の成績を改善するか、少なくとも、同等の遠隔期成績を保つことができるかどうか検討することは臨床的に非常に意義のあることであり、また、術前のバイアスをできる限り省く目的にも、propensity score matching解析による術前バイアスの一般化を用いた統計解析をすることがもっとも有用であると考え、2017年度の東北大学大学院入学後から、僧帽弁閉鎖不全症に対する低侵襲僧帽弁形成術の遠隔期成績に関する研究を行い、'Benefit and Risk of Minimally Invasive Mitral Valve Repair for Type II Dysfunction - Propensity Score-Matched Comparison - 'として2018年度に誌上報告⁶⁹したが、それらに新たな解

析を追加して本論文にて報告する。

III. 研究の目的

III-1. 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術施行後の新規心房細動発症に関する研究(研究 I)

変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術施行後の遠隔期に新規に心房細動発症に関与する因子を特定し、新規心房細動発症患者と非発症患者における遠隔期成績の比較検討を目的とした。

III-2. 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術術後の機能的僧帽弁狭窄症を引き起こすリスク因子の検討と、術後心機能、遠隔期成績に及ぼす影響に関する研究(研究 II)

機能的僧帽弁狭窄症のリスク因子を人工弁輪の種類や僧帽弁形成術の手術手技も含め検討し、機能的僧帽弁狭窄症が及ぼす心機能の推移や、術後遠隔期成績に及ぼす影響を検討することを目的とする。

III-3 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する低侵襲僧帽弁形成術の遠隔期成績に関する研究(研究 III)

低侵襲アプローチの患者と正中切開アプローチの患者には、明らかな患者背景の違いが生まれる。そのため、術前のバイアスをできる限り省く目的で、術前23因子を用いたpropensity score matching解析による術前バイアスの一般化を行い、低侵襲僧帽弁形成術と正中切開僧帽弁形成術の手術成績、術後合併症、遠隔期成績の比較検討を行うことで、低侵襲僧帽弁形成術の遠隔期成績が正中切開僧帽弁形成術と比較して妥当かどうか評価することを目的とする。

IV. 方法

IV-1. 研究 I の方法

IV-1-1. 患者選択

国立循環器病研究センターにおいて、2000年1月から2015年4月までに変性性僧帽弁閉鎖不全症に対して僧帽弁形成術を施行した483人の患者のうち、術前に、発作性心房細動もしくは慢性心房細動の既往歴のある患者165人を除いた318人について後方視的に解析した観察研究であり、国立循環器病研究センターの倫理委員会の承認を受けて実施した(倫理委員会承認番号：M29-122-2)。本研究では、大動脈弁疾患を有する患者は除外している。術前の患者背景としては、男性214例、女性104例であり、平均年齢は 57.7 ± 12.9 歳であった。術前のNYHA3度以上の患者が17例であり、すべての患者が、術後当院、もしくは、開業医にてフォローアップされており、当院以外でのフォローをされている患者の情報は文書、もしくは電話にて収集された。術後フォローの心房細動の情報はすべて心電図を用いて判定され、患者の症状や主訴などは一切考慮しなかった。また、本研究では、遠隔期という表現は、退院後と定義した。

IV-1-2. 術前・術中・術後評価項目

術前評価項目として、性別、年齢、体表面積、既往歴、術前 NYHA、一秒率<70%、クレアチニン値、術前 β ブロッカーの内服、TTE による心機能の評価(僧帽弁逆流, LVEDD, LVEDS, LAD, TRPG, 三尖弁逆流, %FS)、TEE、心電図、心臓カテーテル検査、単純 CT を施行した。術中評価項目として、僧帽弁疾患の部位、手術手技、人工弁輪の種類、人工弁輪のサイズ、併施手術(三尖弁輪形成術、CABG)、手術時間、体外循環時間、心筋虚血時間などが評価された。術後評価項目としてはフォローアップでの心機能(後述)、術後の β ブロッカーの使用、退院前の発作性心房細動の発症、死亡、僧帽弁逆流の再発、僧帽弁再手術、脳梗塞/一過性脳虚血発作などが評価された。

IV-1-3. 手術手技

当施設の変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術の基本的な術式は、resection and suture (triangular resection, quadrangular resection), 人工腱索再建, edge to edge repair, cleft sutureが主なものである。後尖病変や交連病変の逸脱が小さな場合は、triangular resectionが用いられることが多く、逸脱が比較的大きな場合には、quadrangular resection

が用いられることが多い。しかしながら、quadrangular resectionでは、後尖病変において僧帽弁輪を縫縮した場合に、冠動脈回旋枝の損傷を避けるために、sliding plastyやfolding plastyをquadrangular resectionに併用されることもある。cleft sutureは、病変が隣接する弁尖に及んでいる場合に、間隙を無くすために用いられる手技であり、間隙からの逆流が発生していない時は用いられることはない。特に後尖領域の逸脱において、弁尖間の間隙からの逆流が水テストにて認められる場合にはcleft sutureが適応される。交連病変を含んだ逸脱が認められる場合にはedge to edge repairが適応されることもある。基本的には術者の判断に委ねられることが多く、resection and sutureは後尖病変に適応されることが多く、前尖病変に適応されることは極めて稀である。前尖病変に対しては基本的に人工腱索の再建が行われるが、後尖病変に対して、人工腱索による再建が行われることもある。人工腱索の再建は、PTFE製の人工腱索を乳頭筋のfibrous portionに再建し、その他端は逸脱している病変のfree marginの部分に結ぶことで新しい腱索を作り直す手技である。この手技においては、人工腱索の長さが最も重要になり、一般的には逸脱していない後尖病変の高さを参照する。逸脱している弁尖が多い場合は、病変の無い外側交連を参照する。また、心エコー所見などを参考に、前もって人工腱索を数対作る”loop technique”も人工腱索再建に用いられることがあるが、術者の判断に委ねられる。弁輪形成は人工弁輪を用いて全例施行している。人工弁輪の

サイズ選択は、線維三角間距離を測定することで決定しているが、線維三角の所在が不明で曖昧な場合は、前尖のサイズを参照することで決定する。用いられる人工弁輪には、full ringとpartial bandがあり、またflexible typeとrigid/semi-rigid typeがあるが、どのタイプの人工弁輪を使用するかは術者に委ねられる。

IV-1-4. 術後心機能の評価

術後の心機能の評価には、心エコーを用いた。心エコーは、基本的に、術後10日以内の退院前に全例施行し、その後、フォローアップの状況に応じて、1,3,5,7,10,15年目にフォローアップの心エコーを行なった。新規心房細動を発症しなかった患者においては、最新の心エコー所見が解析に用いられた。また、新規心房細動を発症した患者においては、発症する前の心エコー結果が解析に用いられた。ドップラーエコーにより僧帽弁逆流の重症度は評価され、カラードプラ逆流ジェット面積と左房面積との比率が40%以上、カラードプラ逆流弁口幅が7mm以上、逆流量が $60\text{cm}^3/\text{beat}$ 以上、逆流率が50%以上、そして逆流弁口面積が 0.4cm^2 以上を重症僧帽弁閉鎖不全症と診断している。どの患者も、術後の心エコーでは、残存僧帽弁逆流、三尖弁逆流、%FS、LVEDD、LVEDS、mPG、PHT、LAD、TRPGが測定された。僧帽弁逆流の再発は、術後のエコーにて3度以上の僧帽弁逆流を再発と定義している。

IV-1-5. 本研究における新規心房細動発症の定義

本研究では 2014 年の AHA のガイドライン⁷⁰に基づき、退院後に薬物療法、非薬物療法の有無にかかわらず 7 日以上心房細動が継続した場合のみを新規心房細動発症として研究に含んだ。心房細動は術後外来にて 12 誘導心電図を用いて確定診断を行い、心房粗動や心房頻拍が疑われる症例は新規心房細動発症からは除外した。また、心臓術後の発作性心房細動の原因は、術後の全身性炎症反応や血管麻痺、catecholamine、交感神経・副交感神経の作用、神経体液性作用など複合的な理由が考えられるため⁷¹、術後の遠隔期における新規心房細動発症からは除外した。

IV-1-6. 評価事項とフォローアップ

評価項目としては、変性性僧帽弁閉鎖不全症患者に対する僧帽弁形成術後遠隔期における術後新規心房細動を発症した患者の抽出と、新規心房細動発症回避率を算出した。また、新規心房細動発症群と非発症群における患者背景、術中因子、術後経過(心エコー、僧帽弁逆流再発回避率、僧帽弁再手術回避率)、術後遠隔期死亡の比較を行い、新規心房細動発症に関与する因子の抽出をした。

患者のフォローアップ方法としては、毎年の外来受診もしくは電話連絡もしくは手紙によって行った。フォローアップ期間は手術日から死亡日まで、もしくは手術日から最終の安否確認日までとした。

IV-1-7. 統計解析

周術期の数値データは連続変数の場合は平均値±標準偏差、名義変数の場合には%にて標記した。名義変数に対する単変量解析の場合には χ^2 検定が用いられ、連続変数に対する単変量解析の場合には Mann-Whitney の U 検定が用いられた。新規心房細動発症回避率、生存率、再発僧帽弁逆流回避率、僧帽弁再手術回避率の解析には Kaplan-Meier 生存曲線を用いて解析し、2 群間の差異については Log-rank 法を用いた。新規心房細動発症のリスク因子を抽出するために、Cox hazard model を用いた多変量解析を施行した。多変量解析に投入する因子は単変量解析において p 値が 0.05 未満の因子、もしくは、これまでの医学的見地から関連があると報告されている因子を抽出し、多変量解析に投入し、p 値が 0.05 未満を統計学的に有意差があると判断した。全ての統計解析は JMP 11 statistical software package(SAS institute, Inc, Cary, NC, USA)を用いて行った。

IV-2. 研究 II の方法

IV-2-1. 患者選択

2000年1月から2017年3月までに変性性僧帽弁閉鎖不全症に対して僧帽弁形成術を施行された602人の患者について後方視的に解析した観察研究であり、国立循環器病研究センターの倫理委員会の承認を受けて実施した(倫理委員会承認番号：M29-122-2)。

本研究では、大動脈弁疾患を有する患者は除外している。術前の患者背景としては、男性389例、女性213例であり、平均年齢は 61 ± 13 歳であった。術前のNYHA3度以上の患者が43例であり、すべての患者が、術後当院、もしくは、開業医にてフォローアップされており、当院以外でのフォローをされている患者の情報は文書、もしくは電話にて収集された。また、本研究では、遠隔期という表現は、退院後と定義した。

IV-2-2. 術前・術中・術後評価項目

術前評価項目として、性別、年齢、体表面積、既往歴(高血圧、脂質代謝異常、糖尿病、慢性腎臓病、心房細動、甲状腺疾患、冠動脈疾患)、術前 NYHA、一秒率<70%、ク

レアチニン値、術前 β ブロッカー/Ca拮抗薬の内服、TTEによる心機能の評価(僧帽弁逆流, LVEDD, LVESD, LAD, TRPG, 三尖弁逆流, %FS)、TEE、心電図、心臓カテーテル検査、単純CTが行われた。術中評価項目として、僧帽弁疾患の部位、手術手技、人工弁輪の種類、人工弁輪のサイズ、併施手術(Maze手術、三尖弁輪形成術、CABG)などが評価された。術後評価項目としてはフォローアップでの心機能(後述)、MACCE回避率、生存率などが評価された。

本研究では、MACCEを、全ての死亡、心筋梗塞・脳卒中・冠血行再建・術後心不全を含む主要有害心脳血管イベントと定義した。

IV-2-3. 手術手技

当施設の変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術の基本的な術式は、resection and suture(triangular resection, quadrangular resection)、人工腱索再建、edge to edge repair, cleft sutureが主なものである。後尖病変や交連病変の逸脱が小さな場合は、triangular resectionが用いられることが多く、逸脱が比較的大きな場合には、quadrangular resectionが用いられることが多い。しかしながら、quadrangular resectionでは、後尖病変において僧帽弁輪を縫縮した場合に、冠動脈回旋枝の損傷を避けるために、sliding plastyやfolding plastyをquadrangular resectionに併用されることもある。cleft sutureは、病変が隣

接する弁尖に及んでいる場合に、間隙を無くすために用いられる手技であり、間隙からの逆流が発生していない時は用いられることはない。特に後尖領域の逸脱において、弁尖間の間隙からの逆流が水テストにて認められる場合にはcleft sutureが適応される。交連病変を含んだ逸脱が認められる場合にはedge to edge repairが適応されることもある。基本的には術者の判断に委ねられることが多く、resection and sutureは後尖病変に適応されることが多く、前尖病変に適応されることは極めて稀である。前尖病変に対しては基本的に人工腱索の再建が行われるが、後尖病変に対して、人工腱索による再建が行われることもある。人工腱索の再建は、PTFE製の人工腱索を乳頭筋のfibrous portionに再建し、その他端は逸脱している病変のfree marginの部分に結ぶことで新しい腱索を作り直す手技である。この手技においては、人工腱索の長さが最も重要になり、一般的には逸脱していない後尖病変の高さを参照する。逸脱している弁尖が多い場合は、病変の無い外側交連を参照する。また、心エコー所見などを参考に、前もって人工腱索を数対作る”loop technique”も人工腱索再建に用いられることがあるが、術者の判断に委ねられる。弁輪形成は人工弁輪を用いて全例施行している。人工弁輪のサイズ選択は、線維三角間距離を測定することで決定しているが、線維三角の所在が不明で曖昧な場合は、前尖のサイズを参照することで決定する。用いられる人工弁輪には、full ringとpartial bandがあり、またflexible typeとrigid/semi-rigid typeがあるが、

どのタイプの人工弁輪を使用するかは術者に委ねられる。三尖弁閉鎖不全症に対する併施手術は、2-3度の2次性三尖弁閉鎖不全症の場合は、弁輪拡大(40mm以上、もしくは 21mm/m^2 以上)を伴っている場合に施行し、重症三尖弁閉鎖不全症がある場合には全例に三尖弁輪形成術を併施している。低侵襲僧帽弁形成術が138例に施行されたが、低侵襲僧帽弁形成術の手術詳細は、IV-3-4に後述する。

IV-2-4. 術後心機能の評価

術後の心機能の評価には、心エコーを用いた。心エコーは、基本的に、術後14日以内の退院前に全例施行し、その後、フォローアップの状況に応じて、1,3,5,7,10,15年目にフォローアップの心エコーを行なった。ドップラーエコーによりMRの重症度は評価され、カラードプラ逆流ジェット面積と左房面積との比率が40%以上、カラードプラ逆流弁口幅が7mm以上、逆流量が $60\text{cm}^3/\text{beat}$ 以上、逆流率が50%以上、そして逆流弁口面積が 0.4cm^2 以上を重症僧帽弁閉鎖不全症と診断している。どの患者も、術後の心エコーでは、残存僧帽弁逆流、三尖弁逆流、%FS、LVEDD、LVEDS、mPG、PHT、LAD、TRPGが測定された。僧帽弁逆流の再発は、術後のエコーにて3度以上の僧帽弁逆流を再発と定義し、術後3度以上の僧帽弁逆流再発をした患者は除外している。

IV-2-5. 本研究における術後機能的僧帽弁狭窄症の定義

本研究では 2014 年の AHA のガイドラインに基づき、術後 14 日以内の退院前に施行した心エコーにて $mPG < 5\text{mmHg}$ を軽度、 $5\text{-}10\text{mmHg}$ を中等度、 10mmHg 以上を重症と定義し、 5mmHg 以上の中等度から重症の僧帽弁狭窄症を、術後の機能的僧帽弁狭窄症と定義した。

IV-2-6. 評価事項とフォローアップ

評価事項としては、変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後 14 日以内に、機能的僧帽弁狭窄症を認めた患者を抽出し、機能的僧帽弁狭窄症発症群と非発症群における患者背景、術中因子の比較検討を行なった。また、機能的僧帽弁狭窄症発症群と非発症群における術後心エコー所見の比較、遠隔期生存率や、MACCE 回避率の比較を行い、機能的僧帽弁狭窄が経時的な心機能に及ぼす影響を検討した。本研究では、MACCE を、全ての死亡、心筋梗塞・脳卒中・冠血行再建・術後心不全を含む主要有害心脳血管イベントと定義した。

患者のフォローアップ方法としては、毎年の外来受診もしくは電話連絡もしくは手紙によって行った。フォローアップ期間は手術日から死亡日まで、もしくは手術日から最終の安否確認日までとした。

IV-2-7. 統計解析

周術期の名義変数に関しては、%表記とした。連続変数に関しては、Shapiro-Wilk の正規性検定を用いて、正規分布に従うかどうか検定した。従う場合には平均値±標準偏差にて表記した。従わない場合は、中央値(4 分位範囲)で表記した。名義変数に対する単変量解析の場合には χ^2 検定が用いられ、正規分布に従わない連続変数に対する単変量解析の場合には Mann-Whitney の U 検定が用いられ、正規分布に従う連続変数に対する単変量解析の場合には student's t 検定が用いられた。術後機能的僧帽弁狭窄症の危険因子の探索には、logistic regression model が用いられ、単変量解析にて p 値が 0.2 未満の因子に対して、stepwise regression method を用いることで、多変量解析に使用する因子を抽出した。術後経僧帽弁圧格差と人工弁輪リングサイズ/体表面積の関係は回帰モデルを使用して評価した。MACCE 回避率、生存率、新規心房細動発症回避率の解析にはカプランマイヤー生存曲線を用いて解析し、2 群間の差異については Log-rank 法を用いた。全フォローアップ期間を通して得られた心エコー所見に対

しては反復測定を用いた混合効果モデルを用いることで、経時的な心機能の変化と機能的僧帽弁狭窄症の関係を評価した。Fixed effect は、患者群、術後経過時間、そして、患者群と経過時間との相互作用であり、random effect は患者とした。欠損値に対しては、混合効果モデルに対する direct likelihood method を用いて処理した⁷²。p 値が 0.05 未満を統計学的に有意差があると判断し、全ての統計解析は JMP 11 statistical software package(SAS institute, Inc, Cary, NC, USA)を用いて行った。

IV-3. 研究 IIIの方法

IV-3-1. 患者選択

2000年1月から2017年3月までに変性性僧帽弁閉鎖不全症に対して僧帽弁形成術を施行された602人の患者について後方視的に解析した観察研究であり、国立循環器病研究センターの倫理委員会の承認を受けて実施した(倫理委員会承認番号：M29-122-2)。

本研究では、大動脈弁疾患を有する患者は除外している。低侵襲僧帽弁形成術は、当院では2011年8月から開始され、2017年3月までに139例に施行された。正中切開患者は463例であった。術前の患者背景としては、男性389例、女性213例であり、平均年齢は62±13歳であった。術前のNYHA3度以上の患者が43例であり、すべての患者が、

術後当院、もしくは、開業医にてフォローアップされており、当院以外でのフォローをされている患者の情報は文書、もしくは電話にて収集された。また、本研究では、遠隔期という表現を、退院後と定義した。

IV-3-2. 術前・術中・術後評価項目

術前評価項目として、性別、年齢、体表面積、既往歴(高血圧、脂質代謝異常、糖尿病、慢性腎臓病、心房細動、甲状腺疾患、冠動脈疾患、脳血管疾患)、術前 NYHA、一秒率<70%、クレアチニン値、術前 β ブロッカー/Ca拮抗薬の内服、TTEによる心機能の評価(僧帽弁逆流, LVEDD, LVESD, LAD, TRPG, 三尖弁逆流, %FS、EF)、TEE、心電図、心臓カテーテル検査、単純CTが行われた。術中評価項目として、僧帽弁疾患の部位、手術手技、人工弁輪の種類、人工弁輪のサイズ、併施手術(Maze手術、三尖弁輪形成術、CABG、心房中隔欠損/卵円孔開存閉鎖術)、手術時間、体外循環時間、心筋虚血時間、輸血の有無などが評価された。術後入院期間での評価項目としては術当日の抜管、ICU滞在日数、入院日数、再手術、大動脈解離、出血再開胸、死亡、呼吸機能障害、腎機能障害、術後クレアチニン値、鼠径部の合併症、胸骨感染、脳梗塞などが評価された。退院後の評価項目としては、フォローアップでの心機能(後述)、

MACCE、全死亡などが評価された。本研究では、MACCE を、全ての死亡、心筋梗塞・脳卒中・冠血行再建・術後心不全を含む主要有害心脳血管イベントと定義した。

IV-3-3. 低侵襲僧帽弁形成術の除外基準

低侵襲僧帽弁形成術では、初期には、高齢者、大動脈切開化、肺疾患、肺高血圧、複雑病変、三尖弁手術併施、Maze 手術併施などを除外基準としていたが、2016 年頃から三尖弁手術、Maze 手術、複雑病変に対しても低侵襲アプローチの導入を開始した。

IV-3-4. 低侵襲僧帽弁形成術の方法

僧帽弁に対する手術手技、弁輪形成、三尖弁形成術に関しては前述した手術手技を参照。当院では2011年から低侵襲僧帽弁形成術を開始した。低侵襲僧帽弁形成術では、まず、患者は全身麻酔下にダブルルーメン気管チューブを用いて挿管される。挿管後、ドレーピング前に、右内頸静脈から人工心肺用の脱血管を挿入する。この脱血管は動脈用のカニュラを用いており、サイズ選択は、対表面積を参照し選択している。患者の体位は約30度傾けた左側臥位で、右上肢は右胸壁の背側よりに固定する。切開は、右第4肋間約5-8cm程度の皮膚切開から右胸腔に到達する。肋間が過度に拡大しないようにsoft tissue retractorを切開部から挿入する。人工心肺は右大腿動脈と右大腿静脈、

前もって挿入した内頸静脈を用いて開始し、脱血は吸引脱血をする。ルートカニュラは、順行性心筋保護やベンディング、また圧モニターとして上行大動脈に留置される。順行性心筋保護のみを使用し心停止を得る。正中切開時は基本的に、順行性と逆行性の両方の心筋保護が用いられる。心停止後、右側左房を切開し、僧帽弁にアプローチする。また、カメラポートを右第3肋間から挿入し、そこに二酸化炭素注入装置を装着することで、右胸壁内に二酸化炭素を満たすことができる。僧帽弁に対する手術手技は前述した手術手技と基本的には変わらない。形成した僧帽弁の逆流を術中に評価するため長いシャフトの注入装置が水テストに用いられ、ルート圧との同時モニタリングにより、適切な圧での僧帽弁の評価が可能となる⁷³。また、過度な圧がかかりすぎないように、60mmHgでは注入を中止している。二酸化炭素の胸腔内への注入と、ルートカニュラからのエア抜きをすることで、空気塞栓のリスクを最小限にしている。全ての患者に、心房・心室のペーシングリードを留置し、三尖弁手術やMaze手術を併施する場合は、上大静脈、下大静脈をターニケットを用いてスネアーする。大動脈遮断解除後は、すぐに両肺換気に切り替えることで、術後の再膨張性肺水腫を予防する。

IV-3-5. 術後心機能の評価

術後の心機能の評価には、心エコーを用いた。心エコーは、基本的に、術後14日以内

の退院前に全例施行し、その後、フォローアップの状況に応じて、1,3,5,7,10,15年目にフォローアップの心エコーを行なった。ドップラーエコーによりMRの重症度は評価され、カラードプラ逆流ジェット面積と左房面積との比率が40%以上、カラードプラ逆流弁口幅が7mm以上、逆流量が $60\text{cm}^3/\text{beat}$ 以上、逆流率が50%以上、そして逆流弁口面積が 0.4cm^2 以上を重症僧帽弁閉鎖不全症と診断している。どの患者も、術後の心エコーでは、残存僧帽弁逆流、三尖弁逆流、%FS、EF、LVEDD、LVEDS、mPG、PHT、LAD、TRPGが測定された。

IV-3-6. 評価事項とフォローアップ

評価事項としては、低侵襲僧帽弁形成術群(MICS 群)と正中切開僧帽弁形成術患者群(Sternotomy 群)における患者背景、術前心エコー所見、病変部位の比較と propensity score matching による MICS 群と Sternotomy 群の患者群の抽出、術前背景の均一化を施行した。また、matching 解析後の MICS 群と Sternotomy 群の患者群における手術手技、術中因子、術後経過、術後合併症、術後心エコー所見の比較を行い、遠隔期生存率、MACCE 回避率、僧帽弁再手術回避率の比較を行なった。

患者のフォローアップ方法としては、毎年の外来受診もしくは電話連絡もしくは手紙によって行った。フォローアップ期間は手術日から死亡日まで、もしくは手術日から最終の安否確認日までとした。

IV-3-7. 統計解析

周術期の名義変数に関しては、%表記とした。連続変数に関しては、平均値±標準偏差にて表記した。名義変数に対する単変量解析の場合には χ^2 検定が用いられ、正規分布に従わない連続変数に対する単変量解析の場合には Mann-Whitney の U 検定が用いられ、正規分布に従う連続変数に対する単変量解析の場合には student's t 検定が用いられた。MACCE 回避率、累積生存率、再手術回避率の解析には Kaplan-Meier 生存曲線を用いて解析し、2 群間の差異については Log-rank 法を用いた。低侵襲僧帽弁形成術群と正中切開群の治療選択において、患者背景を均一化するため、術前の 23 因子(性別、年齢、対表面積、NYHA3/4、術前 β ブロッカーの内服、高血圧、脂質異常症、糖尿病、閉塞性肺疾患、術前クレアチニン値、脳血管疾患既往、術前心房細動既往、甲状腺疾患、冠動脈病変、心房中隔欠損/卵円孔開存、前尖病変、後尖病変、交連病変、術前 LVEDD、術前 LAD、術前 TRPG、3 度以上の三尖弁逆流、EF)に基づいて propensity score を算出した。使用した因子全てが術前因子である理由としては、

実際の臨床において、低侵襲僧帽弁形成術群と正中切開群における術前因子に大きな偏りが生じるため、術後結果や長期成績を一概に比較検討することが難しく、その偏りを省くことが、propensity score matching を行う意義と考える。そのため、propensity score に用いた因子は全て術前因子であり、影響を及ぼしそうな因子全てを用いており、結果的に 23 因子となった。Standardized difference(SD)は群間で平衡を取れたかどうかを評価するために算出した。propensity score matching における c 統計量は 0.86 であった。p 値が 0.05 未満を統計学的に有意差があると判断し、全ての統計解析は JMP 11 statistical software package(SAS institute, Inc, Cary, NC, USA)を用いて行った。

V. 研究結果

V-1. 研究 I の結果

29 例の患者が、術後に新規心房細動を発症した。新規心房細動回避率は 5 年で 94%、10 年で 82.9%であった(図 1)。フォローアップ期間は 6.0 ± 4.1 年で、フォローアップ率は 99%であった。

V-1-1. 新規心房細動発症群と非発症群における患者背景の比較

新規心房細動発症に関する因子を探索する目的で患者背景を明らかにする必要がある。

患者背景・術前心エコー所見は表1に示す通りである。男女の分布は両群で有意な違いは認められなかった。新規心房細動発症群(Late Af群)では65.5%が男性で、非発症群(No Af群)では67.4%が男性であった ($p=0.83$)。Late Af群の患者は、No Af群の患者に比較して年齢が高く、Late Af群で63歳、No Af群で57歳となった ($p=0.016$)。また、術前心エコー所見におけるLADもLate Af群で50mmと大きく、No Af群では47mmであった ($p=0.023$)。術前TRPGは、Late Af群で34mmHg、No Af群で30mmHgとLate Af群で高くなる傾向にあったが、有意ではなかった ($p=0.08$)。他の、術前既往歴や術

前心エコー所見に有意な相違はなかった。

V-1-2. 新規心房細動発症群と非発症群における術中因子の比較

新規心房細動発症に関する因子を探索する目的で術中因子を明らかにする必要がある。

表 2 にLate Af群と、No Af群における手術背景を示す。Late Af群では、前尖病変(両尖病変)の割合が17例(58.6%)と高く、No Af群で105例(36.3%)となった($p=0.018$)。人工腱索を用いた再建もLate Af群で13例(44.8%)と高く、Af群では72例(24.9%)となった($p=0.02$)。この2因子に相違ができた理由は、前尖病変の再建には基本的に人工腱索を用いた形成がされるために、両因子ともに有意差が出たものと考えられる。他の手術手技(resection and suture, edge to edge repair, partial band/full ring)においては、両群間で有意差は認めなかった。僧帽弁輪形成に用いる人工弁輪のサイズに関しては、Late Af群で27.3mm、No Af群で28.5mmと有意にLate Af群で小さくなった($p=0.0024$)。三尖弁形成術の頻度やCABGの頻度、手術時間、体外循環時間、心筋虚血時間などでは両群間で有意差は認めなかった。

V-1-3. 新規心房細動発症群と非発症群における術後早期死亡、遠隔期死亡、生存率の

比較

新規心房細動発症が術後早期、及び遠隔期に及ぼす影響を評価するために、術後早期死亡、遠隔期死亡、生存率を明らかにする必要がある。

術後早期に1例、遠隔期に9例の死亡を認めた。全体の5年生存率は98.3%、10年生存率は95.4%となった。

両群間での生存率の比較を図2に示す。No Af群での5年生存率は98.7%、10年生存率は94.9%、Late Af群での5年生存率は96.3%、10年生存率も同様に96.3%となり、有意差は認めなかった(log rank $p=0.99$)。

V-1-4. 新規心房細動発症群と非発症群における術後フォローアップでの心エコー所見と、術後経過の比較

新規心房細動発症に関する因子を探索する目的でフォローアップの心エコー所見を明らかにする必要がある。

術後フォローアップの心エコー所見と術後因子を表3に示す。

No Af群と比較して、LAD, TRPG, mPG, PHTそして三尖弁逆流において有意にLate Af群で高値となった。また術後の β ブロッカー内服率はLate Af群で有意に低い値となった($p=0.008$)。一過性脳虚血発作、脳梗塞の発症率に関しては、Late Af群において高い

傾向が認められた($p=0.05$)。

V-1-5. 新規心房細動発症群と非発症群における術後遠隔期での再発僧帽弁逆流と僧帽弁再手術の比較

新規心房細動発症が遠隔期に及ぼす影響を評価するために遠隔期における再発僧帽弁逆流と僧帽弁再手術を評価する必要がある。

僧帽弁逆流再発回避率を図3に示す。No Af群では、僧帽弁逆流再発回避率は5年で90.2%、10年で81.7%、Late Af群では5年再発回避率は73.8%、10年再発回避率は67.3%となり、有意にLate Af群では高い再発率を示した(log rank $p=0.0012$)。同様に、僧帽弁再手術回避率を図4に示す。No Af群では、再手術回避率は5年で97.8%、10年で96.9%、Late Af群では5年再手術回避率は92.7%、10年再手術回避率は78.6%となり、有意にLate Af群で再手術率においても高くなった(log rank $p=0.004$)。

V-1-6. 新規心房細動発症に関与する因子の検討

表4に単変量と多変量における新規心房細動発症に関わる因子を示した。

単変量解析で p 値が 0.05 未満になった 8 つの因子(β ブロッカーの術前使用、人工弁輪サイズ、MR3 度以上の再発、フォローアップ LAD、フォローアップ TRPG、フォ

ローアップ PHT、フォローアップ mPG、年齢)を多変量解析に含んだ結果、人工弁輪サイズ、フォローアップ LAD、フォローアップ TRPG、フォローアップ mPG、フォローアップ PHT が独立した関連因子であることが判明した。

V-1-7. 研究 I の結果のまとめ

術後新規心房細動発症患者は 29 例であり、5 年心房細動回避率は 95%、10 年回避率は 83%であった。術後新規心房細動発症患者では、術前年齢が高く、術前 LAD が有意に上昇していた。また、手術因子としては、人工弁輪サイズが小さい患者が有意に多かった。術後に関与している因子としては、LAD が大きく、TRPG や、mPG、PHT などが高くなった。また術後に β ブロッカーを内服している頻度が低かった。術後新規心房細動発症患者では、MR3 度以上の再発、再手術が有意に高くなり、脳梗塞の発生頻度が高い傾向にあった。しかしながら、生存率に有意差は認めなかった。

多変量解析における術後新規心房細動発症に関与している因子を探索すると、人工弁輪サイズ、術後フォローLAD、術後フォローTRPG、術後フォローPHT、術後フォローmPG が独立した因子として明らかになった。

V-2. 研究 II の結果

術後14日以内に施行された心エコーにより、mPGが5mmHg以上の患者51例を術後機能的僧帽弁狭窄症発症群(MS群)とし、5mmHg未満の患者551例を非発症群(no MS群)とした。

V-2-1. 術後機能的僧帽弁狭窄症発症群(MS群)と非発症群(No MS群)における患者背景、術前心エコー所見の比較

術後機能的僧帽弁狭窄症に関する因子を探索する目的で患者背景を明らかにする必要がある。

患者背景・術前心エコー所見は表 5 に示す通りである。患者背景に関しては、MS 群と No MS 群でほとんど有意差はなく、唯一、MS 群で糖尿病既往の割合が有意に少ないとの結果となった。平均年齢は MS 群で 60 歳、No MS 群で 61 歳となった($p=0.38$)。

男性の割合も、MS 群で 70%、No MS 群で 64%と有意差はなかった($p=0.35$)。術前心房細動有病率も MS 群で 37.2%、No MS 群で 34.3%と有意差は認めなかった($p=0.67$)。

術前心エコー所見に関しても特に有意差を認めなかった。LAD は MS 群で 51.6mm、No MS 群で 49.2mm と MS 群で相対的に大きい有意差は認めなかった($p=0.17$)。ま

た術前三尖弁逆流が3度以上の症例もMS群で17.6%、No MS群で10.3%とMS群で頻度が高いが、有意差は認めなかった($p=0.13$)。

V-2-2. 術後機能的僧帽弁狭窄症発症群(MS群)と非発症群(No MS群)における手術手技の比較

術後機能的僧帽弁狭窄症に関する因子を探索する目的で手術因子を明らかにする必要がある。

手術手技を表6に示す。低侵襲アプローチで施行したものが、MS群では15.6%、No MS群では23.5%とNo MS群のほうが頻度は高かったが、有意差はなかった($p=0.19$)。edge to edge repairを施行した頻度は、MS群で25%、No MS群で16.8%とMS群において高かったが、有意差はなかった($p=0.15$)。使用した人工弁輪のサイズにおいて、MS群では28mm、No MS群では28.8mmと有意にMS群で小さくなった($p=0.01$)。また人工弁輪29mm未満が、MS群で75%、No MS群で56%とMS群において有意に高かった($p=0.006$)。MS群、No MS群での人工弁輪の詳細な検討を表7に示した。人工弁輪のtypeによる有意差は、MS群とNo MS群には認められなかった。また、表8に、形成手技の詳細な検討を示しており、その中では両尖病変において、edge-to-edge repairの頻度が、MS群で有意に高くなった。

V-2-3. 術後機能的僧帽弁狭窄症を引き起こすリスク因子の探索。

術後に機能的僧帽弁狭窄症(MS群)を引き起こす危険因子を、単変量解析で探索したところ、術前LAD、術前3度以上の三尖弁逆流、edge-to-edge repair、人工弁輪サイズ(29mm未満)が $p<0.02$ となったため、この4つの項目を多変量解析に使用したところ、人工弁輪サイズ(29mm未満)のみが独立したリスク因子であることが判明した($p=0.007$)(表9)。

そこで、人工弁輪サイズとmPGの関係を詳細に検討したところ、人工弁輪サイズが小さくなればなるほど、mPGは上昇し、26mm vs 28mm($p=0.004$)、26mm vs 30mm($p<0.0001$)、27mm vs 30mm($p=0.02$)の3つの群間でのみ有意差を持って小さいリングサイズでmPGが上昇した(図5)。また、術後機能的僧帽弁狭窄と、人工弁輪サイズ/体表面積の関係を回帰モデルを用いて解析したところ(図6)、p値は0.07、R2乗値は0.006と低値となり、体表面積に対する人工弁輪サイズと、術後の機能的僧帽弁狭窄症は無関係であることが判明した。

V-2-4. 術後機能的僧帽弁狭窄症発症群(MS群)と非発症群(No MS群)における遠隔期生存率、MACCE回避率の比較

術後機能的僧帽弁狭窄症が遠隔期に及ぼす影響を評価する為に、遠隔期生存率、MACCE回避率を明らかにする必要がある。

僧帽弁形成術後の30日死亡は0.16%であり、術後の低拍出症候群により引き起こされた。フォローアップ期間中の遠隔期死亡は30例に認め、その内、4例がMS群であり、残りの26例がNo MS群であった。12例が心関連死亡で、16例は非心関連死であった。僧帽弁術後の5年生存率は96.6%、10年生存率は91.2%であった。MS群における5年生存率は93.9%、10年生存率は93.9%であり、No MS群における5年生存率は96.9%、10年生存率は90.8%であり、両群間において有意差は認めなかった(log rank $p=0.63$)(図7)。また、MACCE回避率においてもMS群で5年90.7%、10年86.8%、No MS群で5年85.6%、10年72.4%と両群間で有意差を認めなかった(log rank $p=0.35$)(図8)。

V-2-5. 術後機能性僧帽弁狭窄症が経時的な心機能に及ぼす影響

術後機能的僧帽弁狭窄症が遠隔期の心機能に及ぼす影響を評価する為に、経時的な心エコー所見と術後僧帽弁狭窄症の関係を明らかにする必要がある。

術後の僧帽弁逆流は術前と比較して有意に両群において減少した。

術後 14 日以内での心エコー所見では僧帽弁逆流、LVEDD、LVESD、%FS、三尖弁逆流は両群間では有意差はなかった(表 10)。しかしながら、LAD、TRPG は、MS 群で有意に高くなった。

フォローアップの経時的な心エコー所見を用いた混合効果モデルを使用して、経時的な心機能と患者群の関係を評価した。

僧帽弁逆流は、術直後では両群間に有意差はなく、その後、両群とも、経時的に僧帽弁逆流の悪化を認めた($p=0.028$)。しかしながら、その進行率に関しては、両群間で有意差はなかった(0.51)(図 9)。mPG においては、フォロー期間を通して MS 群で有意に高い結果となった($p<0.0001$)。また、両群とも、経時的に mPG の上昇を認めた($p=0.0003$)。しかしながら、その進行率に関しては、両群間で有意差はなかった($p=0.11$)(図 10)。LVEDD に関しては、術直後では両群間に有意差はなく($p=0.11$)、その後、経時的に両群間で有意に上昇する($p=0.0079$)が、その進行率は両群間で有意差はなかった($p=0.35$)(図 11)。

対照的に、LAD はフォローアップ期間を通して MS 群で高く($p=0.0015$)、また進行率も、MS 群では $0.65 \pm 0.12 \text{ mm/年}$ 、No MS 群で $0.33 \pm 0.13 \text{ mm/年}$ と有意に MS 群で高くなった($p=0.013$)(図 12)。さらに、TRPG に関しては、術直後には両群間で有意差はなかったが、その進行率は、MS 群で $0.72 \pm 0.16 \text{ mmHg/年}$ 、No MS 群で $0.35 \pm 0.17 \text{ mm/}$

年と MS 群で有意に高くなった($p=0.03$)(図 13)。最後に、三尖弁逆流に関しては、その進行率は、MS 群で $0.072 \pm 0.014\text{mm/年}$ 、No MS 群で $0.034 \pm 0.015\text{mm/年}$ と MS 群で有意に高くなった($p=0.0113$)(図 14)。

V-2-6. 研究 II の結果のまとめ

術後機能的僧帽弁狭窄症を発症した患者は 51 例であった。術後機能的僧帽弁狭窄症のリスク因子としてはリングサイズ(特に 29mm 未満)であり、リングの種類や僧帽弁形成の手技はリスク因子としては同定されなかった。サブグループ解析において、両尖病変に対する edge-to-edge repair は機能的僧帽弁狭窄症を引き起こす可能性があることが判明した。術後機能的僧帽弁狭窄症を発症した群では、経時的な心エコー所見で LAD、TRPG、TR に関して有意に上昇することが判明した。しかしながら、生存率や MACCE 回避率に関しては有意差を認めなかった。

V-3. 研究 III の結果

V-3-1. 低侵襲僧帽弁形成術群(MICS群)と正中切開僧帽弁形成術患者群(Sternotomy群)

における患者背景、術前心エコー所見、病変部位の比較

低侵襲僧帽弁形成術施行の妥当性を評価する目的で、患者背景、術前心エコー、病変部位を明らかにする必要がある。

患者背景・術前心エコー所見、病変部位の分布は表 11 に示す通りである。Propensity score matching により患者背景を均一化する前では、MICS 群において、男性の頻度が 74.1%、Sternotomy 群において 61.7%と MICS 群において高く ($p=0.007$)、平均年齢は MICS 群において 54.6 ± 10.7 歳、Sternotomy 群において若年 62.6 ± 12.7 歳と、MICS 群において若年となった ($p<0.0001$)。体表面積では、MICS 群で $1.7 \pm 0.2\text{m}^2$ 、Sternotomy 群で $1.6 \pm 0.2\text{m}^2$ と MICS 群において高くなった ($p<0.0001$)。また、閉塞性肺疾患に関しては、MICS 群で 5%、Sternotomy 群で 12.6%と Sternotomy 群で高くなった ($p=0.01$)。心房細動に関しては、MICS 群で 16.5%、Sternotomy 群で 40%と MICS 群で低くなり ($p<0.0001$)、冠動脈疾患に関しては、MICS 群で 0%、Sternotomy 群で 11%と MICS 群で低い頻度となった ($p<0.0001$)。術前 β ブロッカーの内服頻度に関しては、MICS 群で 11.5%、Sternotomy 群で 20.9%と MICS 群で頻度が少なかった ($p=0.02$)。術前心エコー所見では、LAD が MICS 群で $46.4 \pm 6.8\text{mm}$ 、Sternotomy 群で $50.3 \pm 8.9\text{mm}$ と MICS 群で小さく ($p<0.0001$)、TRPG に関しては、MICS 群で $25.5 \pm 12.3\text{mmHg}$ 、Sternotomy 群で $32.9 \pm 14.1\text{mmHg}$ と MICS 群で低値となった ($p<0.0001$)。また、EF に関しては、MICS 群で $61.6 \pm 6.6\%$ 、Sternotomy 群で $62.8 \pm 8.6\%$ と MICS 群で低値となり ($p=0.04$)、

3 度以上の三尖弁逆流の症例の頻度は MICS 群で 2.8%、Sternotomy 群で 13.4%と MICS 群で頻度が少なくなった($p<0.0001$)。病変部位に関しては、前尖病変の頻度が MICS 群で 13.6%、Sternotomy 群で 39.3%と MICS 群でより少ない傾向となり($p<0.0001$)、後尖病変の頻度が MICS 群で 82.7%、Sternotomy 群で 73.4%と MICS 群で高い傾向となった($p<0.025$)。

我々は、MICS群とSternotomy群の患者背景、術前因子、病変部位を均一化するために、術前の23の因子を用いてpropensity score matching解析を施行。結果的にMICS群とSternotomy群でそれぞれ93例が抽出された。

Propensity score matchingにより均一化された患者背景、術前心エコー所見、病変部位を表10に示す。マッチング後は、両群間で有意差は認めなかった。

V-3-2. 低侵襲僧帽弁形成術群（MICS群）と正中切開僧帽弁形成術患者群(Sternotomy 群)における手術手技、術中因子の比較

低侵襲僧帽弁形成術施行の妥当性を評価する目的で、手術所見を明らかにする必要がある。

手術手技と術中因子を表12に示す。マッチング後において、いくつかの因子で有意差

が認められた。形成手技、Maze手術併施の頻度、CABG併施の頻度は両群で有意差はなかった。人工弁輪サイズはMICS 群で29.7mm、sternotomy群で28.4mmとMICS群で有意に大きいサイズとなった($p<0.0001$)。また、partial bandの使用頻度が、MICS群では86%、sternotomy群で67%と有意に高くなった($p=0.003$)。そして、三尖弁形成術併施の頻度がMICS群では3.9%、sternotomy群では13.9%とMICS群で有意に少ない結果となった($p=0.01$)。

また、手術時間がMICS群で240.5分に対して、Sternotomy群では265.5分と有意にMICS群で低下した($p=0.002$)。輸血率も、MICS群で20%、Sternotomy群で32.6%とMICS群で有意に低下した($p=0.04$)。人工心肺時間、心筋虚血時間は両群で有意差を認めなかった。

V-3-3. Matching後患者に対する低侵襲僧帽弁形成術群（MICS群）と正中切開僧帽弁形成術患者群(Sternotomy群)における術後経過、術後合併症の比較

低侵襲僧帽弁形成術施行の妥当性を評価する目的で、術後経過、術後合併症を明らかにする必要がある。

Mathing後患者の両群における術後経過を表13に示す。手術当日の抜管の頻度は、

MICS群で88.2%、Sternotomy群で74.7%とMICS群で有意に高くなった($p=0.017$)。ICUの滞在期間は両群で有意差はないが、入院期間は、MICS群で7.6日、Sternotomy群で15.3日とMICS群で有意に短縮された($p<0.0001$)。

術後合併症では、縦隔炎と病院死亡は両群で認められなかった。僧帽弁再手術、大動脈解離、腎機能障害はMICS群で1例ずつ認め、出血再開胸、呼吸機能障害をSternotomy群で2例ずつ認めた。脳梗塞はSternotomy群に1例認めた。それらの合併症に両群において有意差は認めなかった。

V-3-4. Matching後患者に対する低侵襲僧帽弁形成術群（MICS群）と正中切開僧帽弁形成術患者群(Sternotomy群)における術後心エコー所見の比較

低侵襲僧帽弁形成術施行の妥当性を評価する目的で、術後入院中の心エコーと術後1年の心エコー所見を明らかにする必要がある。

Matching後患者のMICS群とSternotomy群における、術後入院中に施行した心エコーと、術後1年の心エコー所見を表14に示す。

LVEDD、LAD、mPG、2度以上の三尖弁閉鎖不全症に関しては、両群において有意差は認めなかった。しかしながら、術後の心エコーにおいて、残存している2度以上の

僧帽弁逆流は、MICS群で2.2%、Sternotomy群で11.8%と有意にSternotomy群で高く($p=0.01$)、TRPGに関しては、MICS群で21.8mmHg、Sternotomy群で19.2mmHgとMICS群で有意に高くなった。また、LVESDに関しては、MICS群で36.6mm、Sternotomy群で34.5mmと有意にMICS群で高い値となった($p=0.017$)。さらに、EFに関しては、術後MICS群で47.9%、Sternotomyで51.9%とMICS群で有意に低くなり($p=0.02$)、1年後の心エコーでもMICS群のEFは54.8%、Sternotomy群は58%とMICS群で有意に低くなった($p=0.04$)。

V-3-5. Matching後患者に対する低侵襲僧帽弁形成術群(MICS群)と正中切開僧帽弁形成術患者群(Sternotomy群)における生存率、MACCE回避率、僧帽弁再手術回避率の比較

低侵襲僧帽弁形成術施行の妥当性を評価する目的で、生存率、MACCE回避率、僧帽弁再手術回避率を明らかにする必要がある。

フォローアップ期間中にSternotomy群で非心臓死が2例報告された。生存率を図15に示す。MICS群における1年/3年生存率は共に100%、Sternotomy群における1年/3年生存率も共に100%であり両群間において有意差は認めなかった。僧帽弁再手術に関して

はMICS群で感染性心内膜炎によるMVRが1例、僧帽弁逆流再発によるMVRが3例に認められた。またSternotomy群で僧帽弁逆流再発によるMVRが2例認められた。僧帽弁再手術回避率に関しては、MICS群で1年/3年再手術回避率が共に96.3%、Sternotomy群で1年/3年再手術回避率が共に98.9%であり両群間において有意差は認めなかった(log rank $p=0.08$)(図16)。

MACCE回避率においてもMICS群で1年/3年MACCE回避率は共に95.3%、Sternotomy群における1年/3年MACCE回避率はそれぞれ96.5%、95.3%であり両群間において有意差は認めなかった(log rank $p=0.39$)(図17)。

V-3-6. 研究IIIの結果のまとめ

Matching後の患者群において、MICS群では、使用したリングサイズの上昇、partial bandの使用頻度の上昇、三尖弁形成術の頻度の低下が認められた。また、MICS群において手術時間の短縮、輸血率の低下が認められ、術当日の抜管の頻度の上昇、入院日数の低下が認められた。MICS群では術後心エコー所見で有意にEFの低下が認められ、経僧帽弁圧格差は低い傾向となった。しかしながら、生存率や再手術回避率、MACCE回避率に有意差は認めなかった。

VI. 考察

VI-1. 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後、新規心房細動発症を引き起こす因子の解明と、術後成績に及ぼす影響（研究 I）

本研究では、フォローアップ期間に 29 例の新規心房細動発症患者を検出し、新規心房細動発症率は 5 年で 6%、10 年で 17%であった。Kernis らによると、MR 術後の遠隔期心房細動発症は 5 年で 12%、10 年で 19%と報告しており⁷³、また、他の研究でも僧帽弁形成術後 5 年新規心房細動発症率は 7-30%と報告されている⁷⁴⁻⁷⁸。

また、報告によると、心房細動発症のリスク因子としては、年齢や、男性、糖尿病、心疾患、心臓術後、遺伝などが挙げられているが^{79-81,82}、心臓術後に関していえば、新規心房細動発症の重要なリスク因子として左房拡大が挙げられる^{73,74,83,84}。

Framingham studyによると、左房径が5mm拡大することにより心房細動の発症は39%増加すると言われている⁸⁵。また、他の研究でも左房径が50mmを越えると、新規心房細動発症は4倍増加すると報告されている⁸⁶。そして、本研究では、新規心房細動を発症した患者の平均左房径は49mmであった。

僧帽弁術後の左房径拡大は機能的僧帽弁狭窄症や僧帽弁逆流の再発などで引き起こされる。

本研究における多変量解析による新規心房細動発症の因子を検討したところ、PHT上昇、mPG上昇、LAD拡大、TRPG上昇、人工弁輪のサイズは独立した関連因子として明らかになった。これらの因子は、潜在的に機能的僧帽弁狭窄症を示している。他施設の報告においても機能的僧帽弁狭窄症は小さいリングを使用した時に起こる可能性があり、パルナスの増生により僧帽弁有効弁口面積を経時的に減少させることで引き起こすと言われている^{87,88}。これは、本研究に先んじて報告したPPMに関する当院での研究とも一致しており、また後述する、術後機能的僧帽弁狭窄症に関する研究とも一致する。

つまり、僧帽弁形成術においては、できるだけ大きいサイズの人工弁輪を使用することが必須である。

僧帽弁逆流再発も術後に左房径を拡大させる重要な因子である。本研究では、僧帽弁逆流再発の頻度は、新規心房細動発症患者で有意に上昇し、また再手術率も新規心房細動発症患者で上昇した。本研究で使用されているフォローアップ心エコーは、新規心房細動発症患者の場合では、発症前のエコーを使用しており、僧帽弁逆流の再発は、新規心房細動発症の前に起こっていることであり、心房細動発症の一つの原因とも考えられる。Davidらの報告でも、僧帽弁逆流の再発は新規心房細動発症のリスク因子であるという報告をしている²⁷。そして、前尖病変は僧帽弁逆流再発に関与している

との報告もあり、本研究でも、前尖病変の頻度が新規心房細動発症患者では有意に多い。前尖病変と、僧帽弁逆流再発の関係に関しては、本研究に先んじて誌上報告した僧帽弁逆流再発に関する研究の結果とも一致している。

このことから、僧帽弁逆流再発を起こさない僧帽弁形成術が非常に重要となる。

本研究では、新規心房細動発症と、生存率に関しては、明らかな関係を見出せなかったが、山内らの報告⁸²によると、新規心房細動発症は死亡率を上昇させるという報告しており、今後、さらに長期間のフォローアップをすることで、生存率や心血管イベントなどに相違が出てくる可能性は十分にある。脳梗塞や一過性脳虚血発作に関しては、新規心房細動発症患者において発症頻度が高い傾向にあり、新規心房細動発症を回避することは脳血管イベントの回避には必須である。

本研究においては、いくつかの **limitation** がある。まず、研究が後方視研究であるため、患者選択や手術手技の選択にバイアスが存在する。特に、手術手技は各々の術者による判断で行われており、人工弁輪の選択も様々なものとなっている。しかしながら、僧帽弁形成術の形成戦略は、2001 年から変わっておらず、また、僧帽弁形成術を執刀する術者が限られているため、このバイアスは最小化できていると考える。また、新規心房細動の発症は検出された場合のみ研究に組み込んでいるため、潜在的に過小

評価している可能性がある。心房細動の正確な発症時間を確認することはできず、受診時を発症開始時期とするしか方法がない。そのため、少なからずの結果に影響していると考えられる。そして、機能的僧帽弁狭窄症や再発僧帽弁閉鎖不全症は、時間経過に関与しているため、今後さらに長期のフォローアップをする必要がある。

VI-2. 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後の機能的僧帽弁狭窄症を引き起こすリスク因子の解明と、術後心機能、遠隔期成績に及ぼす影響（研究Ⅱ）

本研究では、51 例の患者が術後機能的僧帽弁狭窄症を示した。そして、術後機能的僧帽弁狭窄症の独立したリスク因子は、使用する人工弁輪のサイズであった。これは、今回の研究Ⅰの結果と一致する。また、先んじて報告している PPM に関する研究結果とも一致している。

僧帽弁形成術後の機能的僧帽弁狭窄症は、よく知られている事象であるが、そのリスク因子や遠隔期に与える影響は明らかではなかった^{89,90}。僧帽弁形成術後では、僧帽弁の上下で発生する乱流により transmitral flow を変化させる。これが、炎症を引き起こし、人工弁輪の形状にも関連して、パンヌスを形成することで機能的僧帽弁狭窄症を進行させると報告されている^{91,92}。Mesana ら⁸⁸の報告によると、僧帽弁形成術後の

機能的僧帽弁狭窄症は、小さいサイズの full ring においてより頻度が高いと報告している。

しかしながら、本研究では、小さいサイズは危険因子だが、人工弁輪の形状に関しては、関係していないという結果になった。これは、本研究と、Mesana らの研究における病変部位の違いが関与していると考えられる。Mesana らの研究では、全例が後尖病変であり、本研究では約 20%に前尖病変を含んでいるため、病変部位に対する形成方法に違いがあり、Mesana らの研究では後尖病変に対する full ring を使用する頻度が本研究より高くなっている。このことは、後尖病変に対する full ring を用いた形成は僧帽弁狭窄症を引き起こす可能性があることを示唆している。

過去の報告でも、rigid ring(full ring の一種)は、僧帽弁前尖の自然な動きを妨げ、有効弁口面積を減少させ、結果的に SAM を増加させるという報告がある^{93,94}。

しかしながら、本研究では、人工弁輪の種類における違いは認められなかった。おそらく、人工弁輪の種類よりも、人工弁輪のサイズが強力な因子になっている可能性があるため、人工弁輪の種類による変化や影響が表面化していないことが考えられる。過去の報告では、機能的僧帽弁閉鎖不全症に対する ring size mismatch は僧帽弁逆流の再発を引き起こすという報告⁹⁵があるが、先んじて施行した我々の僧帽弁逆流の再発

に関する研究においては、僧帽弁逆流の再発のリスクファクターは、人工弁輪のサイズではなく、人工弁輪のタイプであると報告しているため、機能的僧帽弁狭窄症を回避するためにも、小さい人工弁輪サイズを使用することは、避けなければならない。

また、術後の経僧帽弁圧格差と人工弁輪サイズ/体表面積を回帰モデルを用いて評価したところ、関係性が認められないことから、体表面積に関係なく、小さい人工弁輪サイズは避けなければならないことがわかった。

本研究では、機能性僧帽弁狭窄症が術後心機能に及ぼす影響にも焦点を当てた。

本研究では、経時的な心エコーの所見を用いた反復測定を用いた混合効果モデルを用いて、心機能と機能的僧帽弁狭窄症における関係を検討した。結果として、機能的僧帽弁狭窄症は、経時的に左房径を拡大させ、TRPGを上昇させ、三尖弁逆流を悪化させることが判明した。今回の研究では、経時的な僧帽弁逆流は両群で有意差がないことから、術後の僧帽弁逆流が、今回の他の心機能に及ぼす影響は非常に小さいと考えており、経時的な左房径拡大、TRPGの上昇、三尖弁逆流の悪化は純粹に機能的僧帽弁狭窄症による影響と考える。

機能的僧帽弁狭窄症は、僧帽弁術後の心不全の発症や、血栓塞栓イベントに関連しているとの報告が^{54,55}が、本研究では、機能的僧帽弁狭窄症患者と、他の患者におい

て生存率や MACCE に関しては有意差を認めなかった。これは、今回の研究では平均フォローアップ期間が 5.7 年と短く、長期間にわたるフォローをすることで、MACCE 回避率や生存率などは有意差が出る可能性はあると考えられ、機能的僧帽弁狭窄症が遠隔期成績を悪化させる可能性は十分にあると考えられた。

本研究における limitation としては、まず、研究が後方視研究であるため、患者選択や手術手技の選択にバイアスが存在する。特に、手術手技は各々の術者による判断で行われており、人工弁輪の選択も様々なものとなっている。しかしながら、僧帽弁形成術の形成戦略は、2001 年から変わっておらず、また、僧帽弁形成術を執刀する術者が限られているため、このバイアスは最小化できていると考える。術後の機能的僧帽弁狭窄症の診断には、負荷心エコーが有効であるが、今回の研究では、運動負荷を行うことができず、今後、運動負荷心エコーによる術後機能的僧帽弁狭窄症の評価をする必要がある。また、機能的僧帽弁狭窄症を引き起こす因子に形成手技の手法は関係ないと結論づけているが、しかしながら、状況と場合によってはその形成手技（特に、resection and suture や edge to edge repair）は、弁尖の動きを変化させ、潜在的に関係する可能性の高い因子である。そのため、手術背景を揃えた詳細な検討が必要であると考える。最後に、本研究に影響を及ぼすと考えられる因子（僧帽弁有効弁口面積や coaptation length）を研究に取り入れることができなかった。これは、これらの因子が、

ほとんどの症例で専門家により測定されていない因子であり、また、欠損値が非常に多かったことが原因に挙げられる。今後、こういった因子を含んだ大規模な症例に対する詳細な検討が必要であると考ええる。

VI-3. 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する低侵襲アプローチによる僧帽弁形成術の手術成績と遠隔期成績に与える影響（研究Ⅲ）

本研究では、手術時間の短縮、輸血率の減少、早期抜管、入院期間の短縮の点で、低侵襲僧帽弁形成術は利点があると考えられる。これは、他の研究結果とも一致する所見である^{35,60-64}。手術時間は短縮されるが、心筋虚血時間には有意差がないことは、これは、胸骨からの出血が抑えられるため、止血の手間が省け、輸血率も低下し、手術時間も短縮するものと考えられる。

本研究では、MICS群と、Sternotomy群でそれぞれマッチング後の患者の体表面積は 1.6m^2 と有意差はなかったが、使用した人工弁輪のサイズは、MICS群でより大きいものを使用した結果となった。このことは、結果的に、術後1年でのmPGの減少につながっていると考えられる。MICS群では、全ての症例で胸腔鏡カメラを挿入し、よ

り僧帽弁に近接することで正確な視野を確保することができる。これが、結果的に、正確な弁輪測定につながり、より大きいサイズの人工弁輪を使用することにつながったと考えられる。より大きいサイズの人工弁輪をMICS群では使用する結果となったが、術後の2度以上の僧帽弁逆流の頻度は、sternotomy群のほうが高い結果となり、先んじて報告した僧帽弁逆流の再発に関する研究結果⁵¹と一致するように、人工弁輪サイズは、僧帽弁逆流の再発とは関係ないことが改めてわかる。

また、MICS手術による他の弁への影響は特になく、術後に新規に発症した大動脈弁異常は0例であり、三尖弁閉鎖不全症の頻度もsternotomy群と比較して変わらなかった。

MICSの肺機能への影響は議論の余地がある。当院では、大動脈遮断解除後早期に両肺換気を開始しており、これが、術後の再膨張性肺水腫を予防し、術後の早期抜管につながっていると考えられるが、svenssonら⁹⁶の報告によると、術後の一秒率はsternotomy群では術後低下するのに対して、MICS群では術後も保たれていることが報告されており、これは、横隔膜を切開しないことや、胸壁の切開の小ささ、それによる疼痛の減少などが、より肺機能を保たせていると報告している。

MICSの不利な点は、空気抜きの難しさや、下肢送血することによる脳梗塞のリスクの上昇、また鼠径部の合併症や血管の合併症などが挙げられる。

術後の脳梗塞、胸骨感染、鼠径部合併症、大動脈解離などの頻度は本研究ではMICS群、Sternotomy群の両群で頻度は少なく、また有意差はなかった。術前の患者選択が非常に重要であり、CTを用いた大動脈、末梢血管の評価は必要不可欠である。また、術中の経食道心エコーと、NIRO-200NXを用いた組織酸素飽和度モニターもまた、空気抜きの状況や、大動脈解離の検出、虚血肢が発生していないかどうかの検出に有用である。

本研究では、心機能の低下、特に、LVEFの低下とLVESDの上昇がMICS群で有意に認められた。正常心における僧帽弁形成術後の左室機能障害は逆行性心筋保護を併用しない順行性心筋保護のみによる不十分な心筋保護と、不均等分布により引き起こされるという報告がある⁹⁷⁻¹⁰⁰。当院では、MICS症例では、順行性心筋保護しか用いておらず、その可能性は十分にあると考えられるため、今後、MICSの視野からの逆行性心筋保護も検討する必要がある。また、右側左房を展開した際に、一過性の大動脈弁閉鎖不全症を引き起こし、これが原因で、心筋保護液を追加する際に、十分な心筋保護ができておらず、結果的に術後の心機能の低下を招いている可能性が考えられる。

今後、del Nido¹⁰¹などの長時間作用型の心筋保護液を導入することで、追加の心筋保護液の灌流がなくなればこの問題は解決される可能性はある。del Nido 心筋保護液は、calcium-free, potassium-rich, non-glucose-based solutionであり、その組成は細胞外

液組成に似ており、180分程度の大動脈遮断では1回の順行性灌流で心筋保護が可能と報告されている。

本研究では、マッチング後の患者で30日死亡、術後3年以内の死亡は両群ともに0例であった。また、再僧帽弁置換術回避率も1年、3年共に両群で同等であり、sternotomy群と比較しても、MICS群では同等の遠隔期成績を報告できている。しかしながら、MICS群における術後の心機能の低下は長期的には予後に影響する可能性はある。また、MICS群では使用した人工弁輪サイズがSternotomy群と比較して大きいものを使用しており、このことが遠隔期成績に関与している可能性を考慮し、人工弁輪サイズを含んだ24因子のmatchingを施行して遠隔期成績を評価したが、特に有意差は認めず、MICS群で使用した大きめの人工弁輪が術後遠隔期に及ぼす影響はないと考えられる（参考資料IX-6参照）。

本研究において、いくつかの **limitation** がある。本研究は後方視的研究であり、2群における術前背景に強いバイアスが存在するため、**Propensity score matching** を用いることで、研究結果に強く影響すると考えられる23因子の術前背景を均一化しているが、しかしながら、術者による要素と手術時期による要素を組み込むことができなかった。この点においては、僧帽弁形成術の形成戦略は、2001年から変わっておらず、

また、僧帽弁形成術を執刀できる術者は限られており、執刀医の力量は同等と考えることができるため、手術時期によるバイアスと術者によるバイアスは最小化できていると考え、背景因子に組み込まなかった。

また、低侵襲群と正中切開群ではフォローアップ期間が異なるため、Log-rank 検定における生存時間に少なからず影響を与えている可能性がある。また低侵襲群でのフォローアップ期間が短いため、両群での遠隔期の成績を比較することができず、今後、フォローアップ期間を延ばすことが必要と考えられる。

VII. 結論

本論文では、変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する遠隔期成績を改善する僧帽弁形成術の検討を、以前誌上報告した論文と併せて検討した。

種々の弁形成の手法や人工弁輪の種類は新規心房細動発症には関与しておらず、遠隔期成績を改善するためには、小さな人工弁輪を用いた僧帽弁輪形成をできるだけ避け、また前尖病変にはfull ringによる僧帽弁輪形成を施行することが、術後の機能的僧帽弁狭窄症を減少させ、術後の僧帽弁逆流の再発頻度を減少させ、強いては形成術後の遠隔期成績を改善させる可能性があると考えられた。また、低侵襲アプローチは、適切なサイズの人工弁輪の選択を助け、既存の形成術と同等以上の遠隔期成績を残すことができることが本研究で明らかになったが、心筋保護の方法を再考することで、さらに良い成績を残せる可能性があることが本研究で示唆された。

VIII. 謝辞

本論文は筆者が東北大学大学院医学系研究科（医科学専攻・先進心臓血管外科学）博士課程にて、在籍中の研究成果をまとめたものです。東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座 心臓血管外科学分野 教授 齋木佳克先生には本研究の遂行並びに論文の執筆に関しまして、ご指導を戴くと共に細部にわたりご助言を戴きました。ここに深く感謝の意を表します。先進心臓血管外科学分野 客員教授 小林順二郎先生には指導教官として本研究の実施の機会を与えて戴き、その遂行にあたって終始、ご指導を戴きました。ここに深く感謝の意を表します。また本研究にご協力いただきました国立循環器病研究センター 心臓外科 藤田知之先生、福寫五月先生、その他多くの循環器分野の関係者の皆様に対しましてもここに深く感謝の意を表します。

IX. 参考資料

IX-1. 僧帽弁閉鎖不全症の病態および病因

僧帽弁閉鎖不全症とは、何らかの病因により前後尖の接合が不良となり、弁逆流が生じる病態である。これにより、左室の容量負荷を引き起こし、左室は拡張期容積の増加で代償するが、左室容積の拡大が壁応力の上昇を介して、心筋の肥大、さらには線維化を誘導するにいたると、心筋の収縮能の低下、不可逆性の心機能障害へと至る。また、僧帽弁逆流により、左房の容量負荷も引き起こすため、心房細動の原因にもなる。

僧帽弁閉鎖不全症を引き起こす病因は、1 次性の僧帽弁閉鎖不全症と 2 次性の僧帽弁閉鎖不全症の2つに、大きく分けられる、1 次性僧帽弁閉鎖不全症には、変性性僧帽弁閉鎖不全症(僧帽弁逸脱, flail leaflet)、リウマチ性僧帽弁閉鎖不全症、感染性心内膜炎による僧帽弁閉鎖不全症、薬物や結合組織疾患などによる僧帽弁閉鎖不全症が含まれる。2 次性僧帽弁閉鎖不全症には心筋梗塞や心筋虚血に伴う左室拡大による虚血性僧帽弁閉鎖不全症(IMR: ischemic mitral regurgitation)、心筋症による左室拡大、心房細動などによる左房拡大に伴う機能性僧帽弁閉鎖不全症(FMR: functional mitral regurgitation)が含まれる。この中でも、特に変性性僧帽弁閉鎖不全症による僧帽弁閉

鎖不全症の割合がもっとも高く、全人口の1.0-2.5%という報告もある^{102,103}。

変性性の僧帽弁閉鎖不全症による弁尖の変化に、fibroelastic deficiencyやmyxomatous degeneration、Barlow' diseaseなどがあり、結果的に僧帽弁逸脱(mitral valve prolapse)を引き起こし、僧帽弁の逆流が起こる。

僧帽弁逸脱(mitral valve prolapse)の定義は、左室収縮期に、僧帽弁輪面よりも2mm以上左房側に前尖もしくは後尖(もしくは両尖)が逸脱した状態とされる¹⁰²。僧帽弁逸脱(mitral valve prolapse)は、余剰弁尖組織および延長した腱索、また、僧帽弁の弁輪拡大と弁輪の平坦化を伴うことで、弁尖接合面のジオメトリーを変化させる¹⁰⁴⁻¹⁰⁶。僧帽弁逆流の重症度は、弁尖の接合不全の程度により決められ、traceからsevereまで変化し、また、重症度は経時的に悪化する。

IX-1-1. 変性性僧帽弁閉鎖不全症

変性性僧帽弁閉鎖不全症の表現型は、fibroelastic deficiency (FED)からdiffuse myxomatous degeneration (Barlow disease)にまたがっている^{107, 108}。

FEDは、一般的に60歳以上の患者に起こり僧帽弁疾患の歴史が浅い¹⁰⁹。病理学的に

は、FEDの弁尖ではコラーゲンやエラスチン、プロテオグリカンの欠如が認められる¹¹⁰。そのため、僧帽弁は薄く、僧帽弁逆流の乱流によって引き起こされる2次的な変化と考えられているflail portionが認められない弁尖部分は透明性がある¹¹¹。FEDの患者では、腱索断裂が最も頻度が高く認められ、大抵の場合、後尖側が関与しており、flail portionも多くに認められる¹¹²。FEDの患者では、病変のある部位以外の部位では、腱索の高さや、弁尖のサイズや状態はほとんど正常であり¹¹³、前尖で定義される弁輪径は一般的に32mm以下である。

反対に、Barlow diseaseは、一般的には手術適応時の年齢が60歳以下の若い患者に認められ、このような患者は長い弁疾患や心雑音の歴史を有している¹¹⁴⁻¹¹⁷。

Barlow diseaseでは、よりびまん性で複雑な病変を示し、多くの弁尖に病変を認める。もっとも共通している病変の変化としては、余剰組織であり、それゆえ、弁尖は厚く、また、膨張もしくは延長し、多くの腱索の延長・断裂が認められる¹¹⁸。これらの患者では、弁輪径は36mm以上と拡大しており¹¹⁹、弁尖や弁輪、弁下組織、特に、後尖側と前外側乳頭筋に石灰化が認められることが稀ではない¹²⁰。

IX-1-2. リウマチ性僧帽弁閉鎖不全症

リウマチ熱はgroup A streptococcal pharyngitisが治療されなかった場合に3-4%の頻度で起こり、リウマチ熱患者の約30-50%の患者でリウマチ性心疾患は発症すると言われている¹²¹⁻¹²³。streptococcus pharyngitisによって引き起こされるT/B cellの関与した自己免疫反応が、心臓組織を誤標的にした際に発症し¹²⁴、Streptococcal carbohydrate-directed antibodies が心臓ミオシンと弁の内皮をラミニタンパクを通して認識する。これが、自己抗体の産生とともに局所の炎症反応とコラーゲンの曝露を加速させる。Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)の内皮への発現が、さらなる免疫細胞の侵入を加速させ、炎症細胞とサイトカインの蓄積により、弁の間質細胞が活性化し、弁尖の線維化が進み、間質の血管新生の悪循環を促進させる¹²⁴。僧帽弁閉鎖不全症はリウマチ熱や心膜炎の初期の段階では狭窄症よりも優勢である。弁逆流の要因は腱索の延長による前尖の逸脱と弁輪の拡大である^{125,126}。初期の段階では、弁尖は一見正常であり、病変が進行すると、弁尖の線維化や、交連間の癒合が優勢となり狭窄症が顕在化してくる。

IX-1-3. 結合組織疾患と遺伝性疾患

僧帽弁の逸脱は、結合組織疾患、特にコラーゲンの変異（Ehlers-Danlos症候群、骨形成不全症）やMarfan症候群が関与している。異常なフィブリリン1が、僧帽弁の弁尖

の細胞外基質とリモデリングに対して重要な調節因子として働くTGF- β を過剰に発現することで引き起こされる^{119,127}。同様の弁異常がTGF- β 受容体の変異を示すLoeys-Dietz症候群でも認められる¹²⁸。

無症候性の僧帽弁閉鎖不全症は孤立性、もしくは家族性の可能性があり、様々な遺伝経路と遺伝的浸透度を通して受け継がれていく。家族性僧帽弁閉鎖不全症の研究の中で、ある常染色体優勢遺伝形式と特殊な染色体が同定されている^{107,110,121}。また、X-linked forms of myxomatous valve disordersの研究の中では、FLNA遺伝子の変異が明らかになっており、機械的なストレスから細胞を守る正常なアクチン細胞骨格の機能と構造に必要なタンパクであるフィラミンAの障害を引き起こす¹²⁹⁻¹³¹。

IX-1-4. 心内膜炎

心内膜炎は一次性僧帽弁閉鎖不全症の原因の一つで、腱索断裂、弁尖断裂、弁尖の穿孔もしくは、疣贅による弁尖への干渉などが原因で僧帽弁閉鎖不全症が引き起こされる。とりわけ、大動脈弁感染性心内膜炎による逆流によって2次的に引き起こされる僧帽弁前尖の感染が多い¹³²。結果として弁尖の左房側への瘤形成が後に、弁尖の穿孔を引き起こす。急性の僧帽弁閉鎖不全症は急性心不全を引き起こし、これが最も頻度

の高い心内膜炎の合併症となる。制御不能な感染は、心内膜炎の弁周囲への波及を引き起こし、膿瘍形成、仮性瘤や瘻孔に繋がり、最も深刻な障害を僧帽弁にもたらす。僧帽弁周囲の膿瘍形成は、主に後尖側か外側に多い¹³³。

IX-1-5. 2次性僧帽弁閉鎖不全症

機能性・虚血性僧帽弁閉鎖不全症は、リモデリングされた左室によって、乳頭筋の位置が変異し、その結果、**tethering**と収縮期の弁尖の活動制限が起こり、結果として僧帽弁閉鎖不全症が引き起こされる。リモデリングは、左室の拡大や真球度の増加を伴って、びまん性に起こる場合もあれば、局所的に、主に乳頭筋に影響する場合がある¹³⁴⁻¹³⁸。左室リモデリングは心尖方向、後壁方向に起こり、後内側乳頭筋の位置変化を引き起こすため、収縮期における後内側乳頭筋-僧帽弁輪間距離を増加させ、弁閉鎖を制限し、**tethering**を増加させる。弁尖の接合は障害され、結果として僧帽弁閉鎖不全症が引き起こされる¹³⁹⁻¹⁴²。2次性の僧帽弁閉鎖不全症では弁尖は古典的には正常と言われてきたが、最近の研究では、明らかな弁尖の組織変化と適応、つまり、2次性の僧帽弁閉鎖不全症を避けるべく左室拡大に適合するように、機械的な進展に応じて弁尖の拡大が認められている¹⁴³⁻¹⁴⁹。In vitroの研究では、機械的な進展に反応して、内

皮間葉転換(endothelial to mesenchymal transformation)とTGF- β 発現のような胚発生(embryonic growth processs)の再活性化が認められ¹⁵⁰、またin-vivoでは引っ張られている弁尖に同様の所見が認められる¹⁵¹。また、過剰な弁尖の肥厚が心筋梗塞後に起こる可能性があり、結果的に僧帽弁閉鎖不全症に関係するという報告もあり、これは2次性の僧帽弁閉鎖不全症の弁尖において線維過多の存在が示された報告とも一致する¹⁵²。これらの変化は、弁尖の硬化や潜在的な弁尖の接合不全を引き起こす異常な基質造成やコラーゲン造成、間質細胞の活性化を含んでおり、結果的に僧帽弁閉鎖不全症を引き起こす¹⁵³。

IX-2. 僧帽弁閉鎖不全症の診断と自然歴³

僧帽弁閉鎖不全症の自然歴は病因によって異なる。例えば、変性性僧帽弁疾患による僧帽弁閉鎖不全患者の予後は一般的に良好とされている。しかし、高度の逆流を伴うものでは10年間の経過観察中に約90%が手術を受けたか、もしくは死亡したとの報告もある。また、リウマチ性の僧帽弁閉鎖不全症でも逆流の程度が中等度までであれば長期間無症状で経過すると言われている。もちろん症状があるか、左室機能障害がある例では予後は悪く、内科的治療の5年生存率は約50%とされている。2次性僧帽弁閉

鎖不全症は心室機能低下に合併し、軽度の僧帽弁閉鎖不全症であっても予後を悪化させる。

急性僧帽弁閉鎖不全症のほとんどの場合、強い息切れと呼吸困難が急激に出現し、時に、心原性ショックとなる。一方で、慢性僧帽弁閉鎖不全症の場合には初期には症状を示さないが、病状が進むに伴って肺鬱血および低心拍出量に基づく労作時呼吸困難、動機、息切れ、易疲労感を訴えるようになる。重症になると発作性夜間呼吸困難や起坐呼吸を呈する。心房への容量負荷により、心房細動が発生しそれに伴って急速に呼吸困難を呈する場合もある。

聴診ではⅠ音減弱、心尖部収縮期雑音、Ⅲ音を聴取する。2次性僧帽弁閉鎖不全症では雑音はしばしば聴取されない。胸部レントゲン写真では左室、左房の拡大に伴う心陰影の拡大(左4弓、3弓突出)を認め、重症例では肺鬱血像を認める。心電図では左房負荷、左室肥大の所見を認め、心房性不整脈や心房細動を認める。

IX-2-1. 1次性僧帽弁閉鎖不全症

経胸壁心エコー検査(TTE:transthoracic echocardiography)は左室径、左房径、肺動脈圧、僧帽弁閉鎖不全症の発生機序、重症度、さらに、修復の可能性の評価には必須の検査

であり、2014 AHA guideline¹⁵⁴でも1次性僧帽弁閉鎖不全症に対する術前評価としてclass Iに設定されている¹⁵⁵⁻¹⁶⁰。経胸壁心エコーでは、術前の評価が不十分な場合は、心臓MRI(Magnetic Resonance Imaging)を用いて、左室・右室の容量と機能、僧帽弁閉鎖不全症の重症度を評価することが2014 AHA guidelineでは勧められている(class I)¹⁶¹⁻¹⁶³。また、非侵襲的な検査では、左室・右室機能や重症度を評価することができない場合には、経食道心エコー(TEE: transesophageal echocardiography)が勧められている(class I)¹⁶⁴。日本の弁膜症の非薬物治療に関するガイドライン³では、形成術の際の術式指示、成否判定のための術前・術中の経食道心エコーはclass Iの適応となっている。また、2017 ESC guideline¹⁶⁵においても、経胸壁心エコーで評価が不十分な場合は、経食道心エコーを推奨している。

無症候性の僧帽弁閉鎖不全症の患者に対しては、心機能分類を評価する為に運動負荷テストが有用であり、運動負荷で肺動脈圧が60mmHg以上に上昇する場合は、手術適応の重要な指標となる^{166,167}。

2017 ESC guideline¹⁶⁵においては、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP: brain natriuretic peptide)の変化が、無症候性僧帽弁閉鎖不全症患者のフォローにおいて、有用とも言われており、BNPが高い無症候性僧帽弁閉鎖不全症患者の予後は悪化するという報告もある¹⁶⁸。

心エコーにおける重症僧帽弁逆流の所見としては、定性評価と、定量評価があり、定性評価においては、カラードプラ逆流ジェット面積と左房面積との比率が40%以上、カラードプラ逆流弁口幅が7mm以上とされ、また定量評価においては、逆流量が $60\text{cm}^3/\text{beat}$ 以上、逆流率が50%以上、そして逆流弁口面積が 0.4cm^2 以上とされている。

IX-2-2. 2次性僧帽弁閉鎖不全症

2次性僧帽弁閉鎖不全症においても、経胸壁心エコーは病因、左室機能や重症度、肺高血圧の評価において有用であり、2014 AHAガイドライン¹⁵⁶においてclass I に設定されており、2017 ESCガイドライン¹⁶⁵においても心エコーは必要不可欠とされている。

また、非侵襲的なMRIや心臓CT(Computed Tomography)、心臓カテーテル検査なども、病因や心筋の生存能を評価することにおいて2014 AHAガイドライン¹⁵⁶においてはclass I の適応となっており、2017 ESCガイドライン¹⁶⁵においても、冠動脈血行再建が予定されている患者に対する心筋生存能の評価は有用とされている。

心エコーにおける2次性重症僧帽弁逆流の所見は、1次性僧帽弁閉鎖不全症の重症度よりも閾値が低く、逆流量が $30\text{cm}^3/\text{beat}$ 以上、逆流弁口面積が 0.2cm^2 以上とされているが¹⁶⁹、僧帽弁の重症度だけが予後に影響しているかどうかは不明であり、今のところ

ろ、僧帽弁逆流を減少させることで生存率を改善させるエビデンスは得られていない。

IX-3. 僧帽弁閉鎖不全症の手術適応と術式

急性僧帽弁閉鎖不全症では、末梢血管拡張薬、カテコラミンの投与によって血行動態の改善が得られない場合、緊急手術の適応となる。IABP(Intra Aortic Balloon Pumping)の使用は多くの場合手術を前提とした循環動態の維持に用いられることが多い。慢性僧帽弁閉鎖不全症の手術時期の決定には継時的な臨床症状の聴取と経胸壁心エコーが必要である。6-12ヶ月おきの病歴聴取、理学的検査、心エコー法などによって無症候性左室機能不全が進行し始めるのを速やかに検出し手術を施行することが必要である¹⁷⁰。僧帽弁閉鎖不全症による後負荷の低下によって見かけ上、駆出が亢進しているように評価されるため、心機能の標準的な指標である左室駆出率(LVEF: left ventricular ejection fraction)は他の弁膜症の場合に比べて信頼性が低いとされている。しかしながら、僧帽弁手術後の予後を予測する因子として術前のLVEFが重要であることが報告されている¹⁷¹⁻¹⁷³。術前のLVEFが60%未満の症例ではそれ以上に比較して術後の生存率が悪く、左室機能低下が進行し始めていると考えられる¹⁵⁷。経胸壁心エコーによる左室収縮末期径(LVESD : Left Ventricular End-systolic Dimension)、または左室

収縮末期容積(LVESV : Left Ventricular End-systolic Volume)は後負荷による影響がLVEFより少なく、左室機能が低下し始める時期を知る上で有用である¹⁷⁴。LVDsが40mm以上(収縮末期容積指数LVESVI:50ml/m²)の場合は手術後の左室機能が正常に復帰しない可能性があり、これを手術時期の決定に用いることが有用である¹⁷⁴⁻¹⁷⁷。

IX-3-1. 1 次性僧帽弁閉鎖不全症

IX-3-1-1. 1 次性僧帽弁閉鎖不全症の手術適応

LVEFが30%以上の症候性 1 次性僧帽弁閉鎖不全症患者に対する僧帽弁手術は、AHA/ESCガイドライン^{156,165}の双方において、class I の適応である。AHA/ESCガイドライン^{156,165}の双方において、LVEF30%未満もしくはLVESD>55mmの症候性患者に対する僧帽弁形成術はclass II aの適応となっており、僧帽弁置換術はclass II bの適応となっている。

無症候性 1 次性僧帽弁閉鎖不全症患者においては、AHAガイドライン¹⁵⁶では、LVEF30-60% もしくは、LVESD40mm以上ならclass I の適応であり、ESCガイドライン¹⁶⁵でもLVEF60%未満、もしくはLVESD 45mm以上でclass I の適応となっている。

AHAガイドライン¹⁵⁶においては、無症候性患者でもLVEF>60%でLVESD<40mmで弁

形成術が95%以上の確率で成功させることができる場合は、僧帽弁形成術がclass II aの適応となっており(ESCガイドライン¹⁶⁵ではLVEF>60%、LVESD<45mmで僧帽弁手術がclass II a)、また、AHAガイドライン¹⁵⁶では無症候性患者でも新規心房細動発症もしくは肺動脈収縮期圧(PASP:Pulmonary artery systolic pressure)>50mmHgで形成術を成功させる可能性が95%以上なら形成術がclass II aの適応となっており、ESCガイドライン¹⁶⁵では僧帽弁手術が同様の患者でclass II aの適応となっている。

IX-3-1-2. 1 次性僧帽弁閉鎖不全症に対する形成術式

1 次性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後の耐久性は、僧帽弁閉鎖不全症の所在、形成手技、そして術者の経験値によるものが大きいと言われており、特に、前尖病変(もしくは両尖病変)は後尖病変と比較して遠隔期における再手術率や僧帽弁逆流再発率が高いという報告が多い^{6,178-183}。

1 次性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術における基本的な方針は、生理的な弁尖の動きを妨げないこと、十分な弁尖の接合を確立すること、そして、十分な僧帽弁の開口部を維持しながら、弁輪を固定することにある¹⁸⁴。その上で、僧帽弁形成術は3つの要素で構成されている。1つ目は、弁尖の修復、2つ目は腱索の再建、3つ目は弁

輪形成である。しかしながら、その形成術の詳細な方法は術者や施設の方針に委ねられることが多く、こういった形成の仕方が最も良い遠隔期の結果を出せるのかは未だに一定の見解を得られない状態である。以下に、1 次性僧帽弁閉鎖不全症の病変ごとにおける形成術の方法を紹介する。

IX-3-1-2-1. 後尖病変

後尖病変における修復の手法には、resection and suture, cleft suture, 人工腱索再建などがある。逸脱が小さな場合は、triangular resectionが用いられることが多く、逸脱が比較的大きな場合には、quadrangular resectionが用いられることが多い。しかしながら、quadrangular resectionでは、僧帽弁輪を縫縮した場合に、冠動脈回旋枝を損傷する可能性があり、僧帽弁輪の縫合を避けるために、sliding plastyやfolding plastyが適用されることが多い。この手法は、逸脱している後尖の高さ自体を減少させるため、特に、逸脱している弁尖組織が余であり、僧帽弁収縮期前方運動(SAM : systolic anterior motion)の潜在的な危険性をはらんでいる場合には特に有用である。

cleft sutureは、病変が隣接する弁尖に及んでいる場合に、間隙を無くすために用いられる手技であり、間隙からの逆流が発生していない時は用いられることはない。

近年、“respect rather than resect” approachとして、後尖病変に対する人工腱索の再建が普及しつつある。これはPTFE製の人工腱索を逸脱している弁尖とその腱索が付着している乳頭筋に再建することで、適切な接合を得るもので、余剰弁尖組織の場合でもその弁尖を切除するかしないかは術者の方針によるものが多い。また、エコー所見などを参考に、前もって人工腱索を数対作る”loop technique”も人工腱索再建に用いられることがあるが、どの方法が良好な遠隔期成績を出せるかどうかは一定の見解を得られていない。

IX-3-1-2-2. 前尖病変

前尖病変に対する形成術は後尖病変の修復に比べて複雑な場合が多く、様々な手法が用いられることがある。

前尖病変の修復には人工腱索再建が最も広く用いられている。人工腱索は乳頭筋のfibrous portionに再建され、その他端は逸脱している病変のfree marginの部分に結ばれる。この手技においては、人工腱索の長さが最も重要になり、一般的には逸脱していない後尖病変の高さを参照する。逸脱している弁尖が多い場合は、病変の無い外側交連を参照する。後尖病変と同様に、loop techniqueが一般的になりつつある。

他には、Chordal transfer, Chordal transposition, Papillary muscle repositioningなどが前尖病変の修復に対して用いられることがある。Chordal transpositionは、後尖に付着している本来の腱索を逸脱している前尖病変に移植し直す手技で、移植する本来の腱索の付着している後尖は切除される。この手技の利点は、腱索の長さを調節する必要がないことである。いずれも限定的な手技で、一般的では無い。

Edge to edge repairは、1区画のみが絡んでいる場合に有用であり、逸脱がA2のみの場合には、対側のP2と縫合することでA2の逸脱をなくすことができる。この場合、僧帽弁開口部は2つできることになる。この手技は、解剖学的な修復ではなく、機能的な修復と呼ばれており、既存の解剖学的な修復と比較して劣っていないことが報告されている。この修復手技は、非常に単純なため、合併疾患が多い患者や低心機能患者、他の併施手術が多く、できるだけ心停止時間を短くしたい患者などに有用であると言われている。

IX-3-1-2-3. 両尖病変

両尖病変の修復には上記で述べている後尖病変と前尖病変の修復を組み合わせで対応する。特に、edge to edge repairは交連病変を含んでいる場合には有用であると言わ

れている。

IX-3-1-2-4. 弁輪形成

僧帽弁形成術において、弁輪形成は非常に重要な役割を担っており、人工弁輪を用いた弁輪形成を併施しない場合は、僧帽弁形成術の耐久性を悪化させると言われている^{27,47,185}。弁輪形成の目的は、弁輪径の縦横比の保持、弁輪の形状の回復、弁輪拡大予防、そして、接合面の増加である。用いられる人口弁輪にはfull ringのものとpartial bandのもの、また、flexibleなもの、rigid/semi-rigidなものと同様に存在しているが、どのタイプのringもしくはbandを用いるべきかは一定の見解を得ていない。

IX-3-2. 2次性僧帽弁閉鎖不全症

IX-3-2-1. 2次性僧帽弁閉鎖不全症の手術適応

一次性僧帽弁閉鎖不全症とは対照的に、2次性僧帽弁閉鎖不全症は逆流を減少させることで予後を改善させるというエビデンスは今のところ出ておらず、ESCガイドライン¹⁶⁵において、冠動脈バイパス術(CABG : coronary artery bypass grafting)が必要でかつ

LVEF>30%の2次性重症僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁手術のみがclass I の適応となっている。AHAガイドライン¹⁵⁶においては、class I の手術適応はなく、CABGもしくは大動脈弁置換術(AVR : aortic valve replacement)を併施する患者で2次性重症僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁手術のみがclass II aの適応であり、内科的治療では心不全症状の改善しない2次性重症僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁手術はclass II bに設定されている。

IX-3-2-2. 2次性僧帽弁閉鎖不全症に対する術式

2次性僧帽弁閉鎖不全症における逆流の原因は弁自身の異常ではなく、左室拡大に伴う弁輪の拡大、および乳頭筋の心尖、外側方向への変位によって前尖・後尖が左室方向へ引っ張られることによるtetheringが弁の接合位置を深くし、弁の接合を少なくし、僧帽弁閉鎖不全症を起こしていると考えられている。手術としては、人工弁輪を用いて弁輪を縫縮させる僧帽弁形成術(restrictive mitral annuloplasty:RMA)、開大した前後乳頭筋間を縫縮するなどの僧帽弁下手術¹⁸⁶⁻¹⁸⁸、そして僧帽弁置換術(MVR : mitral valve replacement)などがある。RMAとMVRのどちらが良いかについては議論が多い。形成術の利点は置換術と比較して周術期死亡率が低く、左室リバースリモデリングの点で

優れていることが、いくつかの論文で示されているが、僧帽弁逆流の再発が30%と比較的多く、僧帽弁逆流の再発は生命予後を増悪させるという報告もある。低心機能重症IMRに対するRMAとMVRの有用性の比較を行った無作為化比較対照試験(RCT : randomized controlled trial)によると、術後1年での生存率、心関連事故(MACCE:major adverse cardiovascular and cerebrovascular events)回避率、LVESVで示される左室のリバースリモデリングに両者間で差が見られなかった¹⁸⁹。しかしながら、そのサブ解析においては僧帽弁逆流再発を認めなかったRMA群はMVR群より左室のリバースリモデリングは良好であることが示され、RMAのみで僧帽弁逆流の再発を起こさない患者群を選択するための予測因子の検討が行われている。一方、僧帽弁逆流の再発を起こしやすいと考えられる症例でRMAに弁下手術を加えるべきか、MVRを選択すべきかは未だ不明である¹⁹⁰。中等度のIMRに対する単独CABGとCABG+RMAの有用性の比較を行ったRCTでは、術後1年での生存率、MACCE回避率、心不全症状、LVESVで示される左室のリバースリモデリングに両者間で差が認められなかった¹⁹¹。今後、より長期の成績解明とともに中等度のIMRにおけるRMA必要患者を選択するための予測因子の解明が期待されている。

IX-4. 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術術後の Patient Prosthesis

Mismatchに関する研究¹³⁹

先述したように、弁膜症術後のPatient Prosthesis Mismatch (PPM)は、術後の循環動態・心機能の悪化や、心血管イベントの発症、死亡率の上昇を招く原因として、大動脈弁位や僧帽弁位人工弁置換術において研究がされてきたが、僧帽弁形成術後の人工弁輪のサイズにおけるPPMを報告している研究はない³⁶⁻⁴⁴。僧帽弁形成術後のPPMを研究することは、形成術後遠隔期での心イベントの発症を減少させ、しいては死亡率を改善させる可能性があり、臨床的に非常に意義が深いと考え、以下の研究を施行した⁴⁵。

国立循環器病研究センターにおける、2003年1月から2012年4月までの、僧帽弁疾患に対して変性性僧帽弁閉鎖不全症を有する症例に対し僧帽弁形成術を行った227例を対象に、使用した人工弁輪のサイズと、術後の心機能の関係について比較検討した。平均年齢は 59 ± 12 歳であり、男女比148:80であった。僧帽弁形成術の形成手技については、resection and sutureを174例(76%)、人工腱索再建を63例(28%)、commissure fixationを38例(17%)に施行した。使用した人工弁輪の種類はCosgrove band 146例(64%)、Physio ring 49例(22%)、Physio II ring 32例(14%)であった。人工弁輪のサイズは26mm(31%)、28mm(38%)、30mm(26%)、32mm(5%)であった。フォローアップ期間は平均 430 ± 260 日であり、術直後の僧帽弁逆流は人工弁輪のサイズ間での有意差はなかった(26mm 0.67 ± 0.8 ; 28mm 0.73 ± 0.9 ; 30mm 0.85 ± 0.9 ; 32mm 0.3 ± 0.6)。また、術後の左房径と右

室右房間圧格差(TRPG:trans tricuspid pressure gradient)はどのサイズにおいても、術前と比較して優位に減少した。フォローアップでの経僧帽弁平均圧格差(mPG:mean transmitral pressure gradient)は人工弁輪径が26mmの患者では4.1mmHg、28mmでは3.3mmHg、30mmでは2.5mmHgとsize26mmの患者で有意に高値($p<0.05$)となった。また、圧格差半減時間(PHT: pressure half time)も人工弁輪径が26mmの患者では111.9msec、28mmでは87.9msec、30mmでは88.4msecとsize26mmの患者で有意に高値($p<0.05$)となった。フォローアップの左房径と術前の左房径とを比較した減少率は、弁輪径が小さいほど、その減少率も少なくなることが判明した。

IX-5. 変性性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後の遠隔期における僧帽弁逆流の再発に関する研究⁵¹

上述したように遠隔期の僧帽弁逆流の再発を起こさない僧帽弁形成術をすることは、死亡率や、再手術率、心不全率を改善させ、臨床的に非常に意義のあることである。そこで、今回の研究に先んじて、遠隔期での僧帽弁逆流の再発を起こす因子を探索する研究を施行し、誌上報告した⁵¹。

国立循環器病研究センターにおける、2001年1月から2014年9月までの、変性性僧帽弁

閉鎖不全症に対し僧帽弁形成術を行った452例を対象とした。平均年齢 60.3 ± 12.7 歳、男女比297:155、前尖病変単独は95例、後尖病変単独は285例で、両尖病変は72例、commissure病変単独は6例であった。使用した人工弁輪の形態は、partial bandが303例、full ringが149例、また、flexible typeが312例、rigid/semi-rigid typeが140例であった。僧帽弁形成手技としては、人工腱索再建が141例、resection and sutureが341例、edge to edge repairが73例であった。

30日死亡率は1例(0.2%)であり、遠隔期死亡は24例であった。10年生存率は90%で、10年の僧帽弁逆流再発率は17%、10年の僧帽弁再手術率は8%であった。

ここで僧帽弁逆流の再発は3度以上の僧帽弁逆流と定義している。

多変量解析による遠隔期僧帽弁逆流の再発の危険因子としては、前尖病変と、術後2度以上の僧帽弁逆流の残存が危険因子として抽出された。10年の僧帽弁逆流の再発回避率は、前尖病変で74%、後尖病変で87%と優位に前尖病変で低くなった($p < .05$)。また、サブグループ解析として、前尖病変における遠隔期の僧帽弁逆流再発の危険因子を抽出したところ、partial bandの使用が遠隔期の前尖病変における危険因子として抽出された($p = 0.0069$; HR 2.8)。僧帽弁修復手技や人工弁輪のサイズは、僧帽弁逆流再発には関与していないことが判明した。また、10年の僧帽弁逆流再発回避率は前尖病変

におけるpartial bandの使用で68.9%、full ringの使用で80%と、partial bandの使用が優位に僧帽弁逆流再発回避率を低下させることが明らかになった($p=0.04$)。Propensity score matching解析を用いて、前尖病変と後尖病変におけるpartial band使用群とfull ring使用群の術前における18因子を揃えた比較検討もしており、その結果においても、前尖病変におけるpartial bandの使用は、full ringの使用に比較して遠隔期の僧帽弁逆流の重症度が高いことが明らかになった。

IX-6. 人工弁輪サイズを含む 24 因子を用いた matching 後患者に対する低侵襲僧帽弁形成術群 (MICS 群) と正中切開僧帽弁形成術患者群(Sternotomy 群)における手術成績、遠隔期成績の比較

IX-6-1. 経緯

本論文において、術前背景の 23 因子を matching させた患者に対する MICS 群と Sternotomy 群における手術成績、遠隔期成績の比較を行い、MICS 群は、Sternotomy 群と比較して同等以上の成績を残せることが判明した。しかしながら、MICS 群と Sternotomy 群では術中の人工弁輪のサイズに有意差があり、MICS 群において有意に大きな人工弁輪が使われていることが判明した。以前に誌上報告した論文や今回の他

の研究の結果としても、人工弁輪サイズは術後の機能的僧帽弁狭窄症や心房細動の新規発症に関与していることから、人工弁輪サイズが MICS 群と Sternotomy 群の手術成績や遠隔期成績に影響を与えた可能性があるとして、今回、参考資料とし人工弁輪サイズを含む24因子(人工弁輪サイズ以外の23因子は研究IIIと同様)を用いた matching 後患者に対する低侵襲僧帽弁形成術群(MICS 群)と正中切開僧帽弁形成術患者群(Sternotomy 群)における手術成績、遠隔期成績の比較検討を行なった。

IX-6-2. 人工弁輪サイズを含む24因子を用いた matching 後患者に対する低侵襲僧帽弁形成術群(MICS 群)と正中切開僧帽弁形成術患者群(Sternotomy 群)における手術所見、術後経過、術後合併症の比較

人工弁輪サイズを含む24因子を用いた matching 後では両群ともに78例が抽出された。術前因子に偏りは見られなかった。また、使用された人工弁輪サイズも MICS 群で $29.4 \pm 2.0\text{mm}$ 、Sternotomy 群で $29.5 \pm 2.0\text{mm}$ と、有意差は認めなかった($p=0.45$)。

手術所見を表15に示す。形成手技、Maze手術併施の頻度、CABG併施の頻度は両群で有意差はなく、術前背景23因子のmatching後の解析とも同様だった。partial bandの使用頻度は、MICS群では85.9%、sternotomy群で65.3%と有意に高くなり ($p=0.003$)、この初見も、術前背景23因子のmatching後の解析と同様だった。そして、三尖弁形成

術併施の頻度がMICS群では3.9%、sternotomy群では19.2%とMICS群で有意に少ない結果となり ($p=0.002$)、この初見も、術前背景23因子のmatching後の解析と同様だった。

また、手術時間がMICS群で238.6分に対して、Sternotomy群では261.6分と有意にMICS群で低下した ($p=0.005$)。輸血率は、MICS群で21.8%、Sternotomy群で26.9%と有意差を認めず ($p=0.45$)、この初見は術前背景23因子のmatching後の解析では認められなかった。人工心肺時間、心筋虚血時間は両群で有意差を認めなかった。

Mathing後患者の両群における術後経過と合併症を表16に示す。手術当日の抜管の頻度は、MICS群で89.7%、Sternotomy群で75.3%とMICS群で有意に高くなり ($p=0.018$)、術前背景23因子のmatching後の解析とも同様だった。ICUの滞在期間は両群で有意差はなく、入院期間は、MICS群で7.6日、Sternotomy群で19.3日とMICS群で有意に短縮された ($p<0.0001$)。この所見も、術前背景23因子のmatching後の解析とも同様だった。

術後合併症では、縦隔炎、病院死亡、呼吸機能障害、鼠径部の合併症は両群で認められなかった。僧帽弁再手術、腎機能障害はMICS群で1例ずつ認め、大動脈解離、出血再開胸、脳梗塞をSternotomy群で1例ずつ認めた。それらの合併症に両群において有意差は認めず、術前背景23因子のmatching後の解析とも同様だった。

IX-6-3. 人工弁輪サイズを含む 24 因子を用いた matching 後患者に対する低侵襲僧帽弁形成術群（MICS 群）と正中切開僧帽弁形成術患者群(Sternotomy 群)における MACCE 回避率、僧帽弁再手術回避率、生存率の比較

フォローアップ期間中にSternotomy群で非心臓死が 2 例報告された。生存率を図18に示す。MICS群における1年/3年生存率は共に100%、Sternotomy群における1年/3年生存率も共に100%であり両群間において有意差は認めなかった。

僧帽弁再手術に関してはMICS群で感染性心内膜炎によるMVRが1例、僧帽弁逆流再発によるMVRが3例に認められた。またSternotomy群で僧帽弁逆流再発によるMVRが1例認められた。僧帽弁再手術回避率に関しては、MICS群で1年/3年再手術回避率が共に95.7%、Sternotomy群で1年/3年再手術回避率が100%/98.1%であり両群間において有意差は認めなかった（log rank $p=0.07$ ）（図19）。

MACCE 回避率においても MICS 群で 1 年/3 年 MACCE 回避率は共に 95.7%、Sternotomy 群における 1 年/3 年 MACCE 回避率はそれぞれ 97.2%、93.4%であり両群間において有意差は認めなかった（log rank $p=0.69$ ）（図 20）。

以上の所見は術前背景 23 因子の matching 後の解析とも同様だった。

IX-6-4. 人工弁輪サイズを含む24因子を用いた matching 後患者に対する低侵襲僧帽弁形成術群（MICS 群）と正中切開僧帽弁形成術患者群(Sternotomy 群)における手術成績、遠隔期成績の比較に関する考察

人工弁輪サイズが小さい場合、術後に機能的僧帽弁狭窄症をきたし、新規心房細動発症にも関与していることから、人工弁輪サイズを含む24因子を用いた matching を再施行した。しかしながら、術後所見や合併症、遠隔期生存率、MACCE 回避率、再手術回避率は術前背景23因子の matching 後の解析と基本的には同様の結果を示した。

これは、術前背景23因子の matching 後の解析における人工弁輪のサイズに MICS 群と Sternotomy 群で違いがあると言っても、Sternotomy 群で平均 28.4mm の大きさがあるため、影響は小さいと考えられた。また、輸血率のみ、人工弁輪サイズを含んだ24因子の matching 後では、有意差がなくなったが、この原因として考えられるのが、23因子の matching 後のデータと比較して、sternotomy 群の手術時間や、体外循環時間、心筋虚血時間が減少し、MICS 群で MAZE 手術の頻度が、より増えていることが関与しているかもしれない。

何れにせよ、人工弁輪サイズは本研究において MICS 群と Sternotomy 群の遠隔期成績にほとんど影響を及ぼさないと言える。

X. 参考文献

1. Duran CG, Pomar JL, Revuelta JM, et al. Conservative operation for mitral insufficiency: critical analysis supported by postoperative hemodynamic studies of 72 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1980;79:326-337.
2. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, et al. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis. Circulation 1995;91:1022-1028.
3. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン(2012 年改訂版).
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_ookita_h.pdf
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2017;70:252-89.
5. STS online risk calculator. Available at: <http://riskcalcstsorg/stswebriskcalc> Accessed January 20, 2017.

6. Braunberger E, Deloche A, Berrebi A, et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentier's techniques in non-rheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation*. 2001;104:18–11.
7. Cohn LH. Surgery for mitral regurgitation. *JAMA*. 1988;260:2883–7.
8. Cosgrove DM, Chavez AM, Lytle BW, et al. Results of mitral valve reconstruction. *Circulation*. 1986;74:182–7.
9. David TE, Uden DE, Strauss HD. The importance of the mitral apparatus in left ventricular function after correction of mitral regurgitation. *Circulation*. 1983;68:176–82.
10. David TE, Burns RJ, Bacchus CM, Druck MN. Mitral valve replacement for mitral regurgitation with and without preservation of chordae tendineae. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;88:718–25.
11. David TE, Ivanov J, Armstrong S, et al. A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:1242–9.
12. Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, et al. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1431–7; discussion 7–349.

13. Goldman KE. Dental management of patients with bone marrow and solid organ transplantation. *Dent Clin North Am.* 2006;50:659–76.
14. Hansen DE, Sarris GE, Niczyporuk MA, et al. Physiologic role of the mitral apparatus in left ventricular regional mechanics, contraction synergy, and global systolic performance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97:521–33.
15. Hennein HA, Swain JA, McIntosh CL, et al. Comparative assessment of chordal preservation versus chordal resection during mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99:828–36; discussion 36–7.
16. Horskotte D, Schulte HD, Bircks W, et al. The effect of chordal preservation on late outcome after mitral valve replacement: a randomized study. *J Heart Valve Dis.* 1993;2:150–8.
17. McClure RS, Athanasopoulos LV, McGurk S, et al. One thousand minimally invasive mitral valve operations: early outcomes, late outcomes, and echocardiographic follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:1199–206.
18. Rozich JD, Carabello BA, Usher BW, et al. Mitral valve replacement with and without chordal preservation in patients with chronic mitral regurgitation. Mechanisms for differences in postoperative ejection performance. *Circulation.* 1992;86:1718–26.

19. Rushmer RF. Initial phase of ventricular systole: asynchronous contraction. *Am J Physiol.* 1956;184:188–94.
20. Sarris GE, Cahill PD, Hansen DE, et al. Restoration of left ventricular systolic performance after reattachment of the mitral chordae tendineae. The importance of valvular-ventricular interaction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95:969–79.
21. Vassileva CM, Mishkel G, McNeely C, et al. Long-term survival of patients undergoing mitral valve repair and replacement: a longitudinal analysis of Medicare fee-for-service beneficiaries. *Circulation.* 2013;127:1870–6.
22. Badhwar V, Peterson ED, Jacobs JP, et al. Longitudinal outcome of isolated mitral repair in older patients: results from 14,604 procedures performed from 1991 to 2007. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:1870–9.
23. Bolling SF, Li S, O'Brien SM, et al. Predictors of mitral valve repair: clinical and surgeon factors. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:1904–11; discussion 12.
24. Chauvaud S, Fuzellier JF, Berrebi A, et al. Long-term (29 years) results of reconstructive surgery in rheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation.* 2001;104:112–5.

25. Chikwe J, Goldstone AB, Passage J, et al. A propensity score adjusted retrospective comparison of early and mid-term results of mitral valve repair versus replacement in octogenarians. *Eur Heart J*. 2011;32:618–26.
26. Grossi EA, Galloway AC, Miller JS, et al. Valve repair versus replacement for mitral insufficiency: when is a mechanical valve still indicated?. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:389–96.
27. David TE, Armstrong S, McCrindle BW, et al. Late outcomes of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. *Circulation* 2013;127:1485–92.
28. McClure RS, Cohn LH, Wiegerinck E, et al. Early and late outcomes in minimally invasive mitral valve repair: an eleven-year experience in 707 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:70–5.
29. Gillinov AM, Blackstone EH, Nowicki ER, et al. Valve repair versus valve replacement for degenerative mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:885–93, 893.e1–2.
30. Suri RM, Schaff HV, Dearani JA, et al. Survival advantage and improved durability of mitral repair for leaflet prolapse subsets in the current era. *Ann Thorac Surg* 2006;82:819–26.

31. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, et al. Twenty-year outcome after mitral repair versus replacement for severe degenerative mitral regurgitation: analysis of a large, prospective, multicenter, international registry. *Circulation*. (2017) 135:410–22.
32. Nishi H, Miyata H, Motomura N, Toda K, Miyagawa S, Sawa Y. et al. Propensity-matched analysis of minimally invasive mitral valve repair using a nationwide surgical database. *Surg Today* 2015;45:1144–52.
33. Kawamoto S, Miyata H, Motomura N, Tanemoto K, Takamoto S, Saiki Y. Surgical outcomes of isolated coronary artery bypass grafting for acute coronary syndrome—based on the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. *Circ J*. 2017;82:123–130.
34. Iino K, Miyata H, Motomura N, et al. Prolonged Cross-Clamping During Aortic Valve Replacement Is an Independent Predictor of Postoperative Morbidity and Mortality: Analysis of the Japan Cardiovascular Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2017; 103(2):602-609.
35. Falk V, Cheng DCH, Martin J, et al. Minimally invasive versus open mitral valve surgery: a consensus statement of the international society of minimally invasive coronary surgery (ISMICS) 2010. *Innovations*. 2011;2:66–76.

36. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis–patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart*. 2006; 92: 1022–1029.
37. Rao V, Jamieson WRE, Ivanov J, et al. Prosthesis-patient mismatch affects survival after aortic valve replacement. *Circulation*. 2000;102:III 5-9.
38. Walther T, Rastan A, Falk V, et al. Patient prosthesis mismatch affects short- and long-term outcomes after aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:15–19.
39. Angeloni E, Melina G, Benedetto U, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on tricuspid valve regurgitation and pulmonary hypertension following mitral valve replacement. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 4150–4.
40. Pibarot P, Magne J, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch after mitral valve replacement: back to reality. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 135: 464–5.
41. Li M, Dumesnil JG, Mathieu P, et al. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on pulmonary arterial pressure after mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1034-40.
42. Lam BK, Chan V, Hendry P, et al. The impact of patient-prosthesis mismatch on late outcomes after mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:1464-73.

43. Magne J, Mathieu P, Dumesnil JG, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on survival after mitral valve replacement. *Circulation*. 2007;115:1336-38.
44. Sato S, Fujita T, Shimahara Y, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on late recurrence of atrial fibrillation after cryo-maze procedure with mitral valve replacement. *Circ J*. 2014;78:1908–14.
45. Kawamoto N, Fujita T, Hata H, et al. Prosthesis-patient mismatch due to small ring annuloplasty in patients with degenerative mitral insufficiency. *J Cardiol*. 2016;68(2):141-7.
46. Bramer S, van Straten AH, Soliman Hamad MA, et al. New-onset postoperative atrial fibrillation predicts late mortality after mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:2091–6.
47. Suri RM, Clavel MA, Schaff HV, et al. Effect of recurrent mitral regurgitation following degenerative mitral valve repair: long-term analysis of competing outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:488-98.
48. Kim JH, Lee SH, Joo HC, et al. Effect of recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair in patients with degenerative mitral regurgitation. *Circ J*. 2017;82:93–101.

49. DiBardino DJ, ElBardissi AW, McClure RS, et al. Four decades of experience with mitral valve repair: analysis of differential indications, technical evolution, and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(1):76-83.
50. Castillo JG, Anyanwu AC, Fuster V, et al. A near 100% repair rate for mitral valve prolapse is achievable in a reference center: implications for future guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:308-12.
51. Kawamoto N, Fujita T, Fukushima S, et al. Should annuloplasty prosthesis be selected dependent on the location of prolapse in mitral valve repair for type II dysfunction? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154:1915–24.
52. Kernis SJ, Nkomo VT, Messika-Zeitoun D, et al. Atrial fibrillation after surgical correction of mitral insufficiency in sinus rhythm: incidence, outcome, and determinants. *Circulation* 2004;110:2320–5.
53. Kawamoto N, Fujita T, Fukushima S, et al. Late onset of atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve repair for type II dysfunction. *J Cardiol.* 2018 ;71:346-351.
54. Chan KL, Chen SY, Chan V, et al. Functional significance of elevated mitral gradients after repair for degenerative mitral regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:1041–7.

55. Munclinger MJ, Patel JJ, Mitha AS. Thrombolysis of thrombosed St. Jude Medical prosthetic valves: rethrombosis--a sign of tissue ingrowth. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:248–9.
56. Bothe W, Rausch MK, Kvitting JPE, et al. How do annuloplasty rings affect mitral annular strains in the normal beating ovine heart? *Circulation* 2012;126:S231–8.
57. Kawamoto N, Fujita T, Fukushima S, et al. Functional mitral stenosis after mitral valve repair for Type II dysfunction: determinants and impacts on long-term outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;54:453-9.
58. Gammie JS, Zhao Y, Peterson ED, et al. Less-invasive mitral valve operations: trends and outcomes from The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1401–10.
59. Nishi H, et al. Propensity-matched analysis of minimally invasive mitral valve repair using a nationwide surgical database. *Surg Today* 45 : 1144-52, 2015.
60. Modi P, Hassan A, Chitwood WR. Minimally invasive mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:943–52.
61. Cheng DCH, Martin J, Lal A, et al. Minimally invasive versus conventional open mitral valve surgery. *Innovations*. 2011;6:84–103.

62. Cao C, Gupta S, Chandrakumar D, et al. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional mitral valve repair for patients with degenerative mitral disease. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013; 2:693–703.
63. Ding C, Jiang DM, Tao KY, et al. Anterolateral minithoracotomy versus median sternotomy for mitral valve disease: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014;15:522–32.
64. Davierwala PM, Seeburger J, Pfannmueller B, et al. Minimally invasive mitral valve surgery: “The Leipzig experience”. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2:744–50.
65. Mohr FW, Falk V, Diegeler A, et al. Minimally invasive port access mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:567–76.
66. Glower DD, Siegel LC, Galloway AC, et al. Predictors of operative time in multicenter port-access valve registry: institutional differences in learning. *Heart Surg Forum* 2001;4:40–6.
67. Wimmer-Greinecker DG, Matheis G, Dogan S, et al. Complications of port-access cardiac surgery. *J Card Surg* 1999; 14: 240 – 245.
68. Ailawadi G, Agnihotri AK, Mehall JR, et al. Minimally Invasive Mitral Valve Surgery I: Patient Selection, Evaluation, and Planning. *Innovations (Phila)* 2016;11:243-50.

69. Kawamoto N, Fukushima S, Shimahara Y, et al. Benefit and Risk of Minimally Invasive Mitral Valve Repair for Type II dysfunction - Propensity Score-Matched Comparison - . *Circ J* 2018 ;83(1):224-231
70. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–e76.
71. Bessissow A, Khan J, Devereaux PJ, Alvarez-Garcia J, Alonso-Coello P. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: an overview. *J Thromb Haemost*. 2015;13(Suppl 1):S304–12.
72. Beunckens C, Molenberghs G, Kenward MG. Direct likelihood analysis versus simple forms of imputation for missing data in randomized clinical trials. *Clin Trials* 2005;2:379-86.
73. Kernis SJ, Nkomo VT, Messika-Zeitoun D, et al. Atrial fibrillation after surgical correction of mitral insufficiency in sinus rhythm: incidence, outcome, and determinants. *Circulation* 2004;110:2320–5.

74. Magruder JT, Collica S, Belmustakov S, et al. Predictors of late-onset atrial fibrillation following isolated mitral valve repairs in patients with preserved ejection fraction. *J Card Surg* 2016;31:486-92.
75. Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR, et al. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation* 2001;104:159–63.
76. Obadia JF, el Farra M, Bastien OH, et al. Outcome of atrial fibrillation after mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:179–85.
77. Jessurun ER, van Hemel NM, Kelder JC, et al. Mitral valve surgery and atrial fibrillation: is atrial fibrillation surgery also needed? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:530–7.
78. Stulak JM, Suri RM, Dearani JA, et al. When should prophylactic maze procedure be considered in patients undergoing mitral valve surgery? *Ann Thorac Surg* 2010;89:1395–401.
79. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options - a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Euro-pace* 2012;14:8–27.

80. Del Campo A, Roldán J, Verdejo HE, et al. Increased C-reactive protein plasma levels are not involved in the onset of post-operative atrial fibrillation. *J Cardiol* 2017;70:578–83.
81. Park J, Lee SH, Lee JS, et al. High recurrence of atrial fibrillation in patients with high tissue atrial natriuretic peptide and amyloid levels after concomitant maze and mitral valve surgery. *J Cardiol* 2017;69:345–52.
82. Yamauchi T, Sakata Y, Takada T, et al. Prognostic impacts of new-onset atrial fibrillation in patients with chronic heart failure – A report from the CHART – 2 Study-. *Circ J* 2016; 80: 157-167.
83. Sato S, Fujita T, Shimahara Y, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on late recurrence of atrial fibrillation after cryomaze procedure with mitral valve replacement. *Circ J* 2014;78:1908–14.
84. Fujita T, Kobayashi J, Toda K, et al. Long-term outcome of combined valve repair and maze procedure for nonrheumatic mitral insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:1332–7.
85. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89:724–30.

86. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455–61.
87. Fino C, Iacovoni A, Ferrero P, et al. Restrictive mitral valve annuloplasty versus mitral valve replacement for functional ischemic mitral insufficiency: an exercise echocardiographic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148. 447–53.e2.
88. Mesana TG, Lam BK, Chan V, et al. Clinical evaluation of functional mitral stenosis after mitral valve repair for degenerative disease: potential affect on surgical strategy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:1418–23.
89. Kainuma S, Taniguchi K, Daimon T, et al. Does stringent restrictive annuloplasty for functional mitral regurgitation cause functional mitral stenosis and pulmonary hypertension? *Circulation* 2011;124:S97–106.
90. Bertrand PB, Gutermann H, Smeets CJ, et al. Functional impact of transmitral gradients at rest and during exercise after restrictive annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:183–7.
91. Ibrahim MF, David TE. Mitral stenosis after mitral valve repair for nonrheumatic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2002;73:34–6.

92. Witschey WR, Zhang D, Contijoch F, et al. The influence of mitral annuloplasty on left ventricular flow dynamics. *Ann Thorac Surg* 2015;100:114–21.
93. Kupferschmid JP, Carr T, Connelly GP, et al. Systolic anterior motion of the mitral valve after valve repair without an annular ring. *Ann Thorac Surg* 1994;57:484–6.
94. Bothe W, Kuhl E, Kvitting JE, et al. Rigid, complete annuloplasty rings increase anterior mitral leaflet strains in the normal beating ovine heart. *Circulation* 2011;124:S81-96.
95. Capoulade R, Zeng X, Overbey JR, Ailawadi G, Alexander JH, Ascheim D, et al. Cardiothoracic surgical trials network (CTSN) investigators. Impact of left ventricular to mitral valve ring mismatch on recurrent ischemic mitral regurgitation after ring annuloplasty. *Circulation*. (2016) 134:1247–56.
96. Svensson LG, Atik FA, Cosgrove DM, et al. Minimally invasive versus conventional mitral valve surgery: a propensity-matched comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:926–32.
97. Hausenloy DJ, Boston-Griffiths E, Yellon D. Cardioprotection during cardiac surgery. *Cardiovasc Res* 2012;94:253-65.
98. Buckberg G. Antegrade/retrograde blood cardioplegia to ensure cardioplegic distribution: Operative techniques and objectives. *J Cardiac Surg* 1989;4:216-238.

99. Hilton C, Teubl W, Acker M, et al. Inadequate cardioplegic protection with obstructed coronary arteries. *Ann Thorac Surg* 1979;28:323-34.
100. Becker H, Vinten-Johansen J, Buckberg GD, et al. Critical importance of ensuring cardioplegic delivery with coronary stenoses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:507-15.
101. Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, et al. Del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:626-34
102. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999;341:1-7.
103. Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, et al. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: Lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988; 11(5):1010-1019.
104. Jensen MO, Hagege AA, Otsuji Y, et al. The unsaddled annulus: biomechanical culprit in mitral valve prolapse? *Circulation*. 2013;127(7):766–768.
105. Lee AP, Hsiung MC, Salgo IS, et al. Quantitative analysis of mitral valve morphology in mitral valve prolapse with real-time 3-dimensional echocardiography:

- importance of annular saddle shape in the pathogenesis of mitral regurgitation. *Circulation*. 2013;127(7):832–841.
106. Grewal J, Suri R, Mankad S, et al. Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real time three dimensional echocardiography. *Circulation*. 2010;121(12):1423–1431.
 107. Nesta F, Leyne M, Yosefy C, et al. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies. *Circulation*. 2005;112:2022–30.
 108. Carpentier A, Guerinon J, Deloche A, et al. THE Mitral Valve: A Pluridisciplinary Approach. Kalmanson D editor. Acton, MA: Publishing Sciences Group Inc.; 1976.
 109. Carpentier A, Lacour-Gayet F, Camilleri J. Fibroelastic dysplasia of the mitral valve: an anatomical and clinical entity. *Circulation*. 1982;3:307.
 110. Disse S, Abergel E, Berrebi A, et al. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am J Hum Genet*. 1999;65:1242–51.

111. Fornes P, Heudes D, Fuzellier JF, et al. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments. *Cardiovasc Pathol*. 1999;8(2):81–92.
112. Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, et al. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation*. 2001;104:2525–32.
113. Briffa N. Surgery for degenerative mitral valve disease. *BMJ*. 2010;341:c5339.
114. Barlow JB, Bosman CK. Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. An auscultatory-electrocardiographic syndrome. *Am Heart J*. 1966;71:166–78.
115. Gulotta SJ, Gulco L, Padmanabhan V, et al. The syndrome of systolic click, murmur, and mitral valve prolapse—a cardiomyopathy? *Circulation*. 1974; 49:717–28.
116. Reduto LA, Gulotta SJ. Cardiology: prolapsed mitral valve syndrome. *Postgrad Med*. 1976;60:171–6.
117. Barlow JB, Pocock WA. The significance of late systolic murmurs and mid-late systolic clicks. *Md State Med J*. 1963;12:76–7.
118. Adams DH, Anyanwu AC, Rahmanian PB, et al. Large annuloplasty rings facilitate mitral valve repair in Barlow’s disease. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:2096–100.

119. Ng CM, Cheng A, Myers LA, et al. TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114:1586–92.
120. David TE, Omran A, Armstrong S, et al. Long-term results of mitral valve repair for myxomatous disease with and without chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene sutures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:1279–85.
121. Freed LA, Acierno JS Jr, Dai D, et al. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1551-9.
122. Guilherme L, Fae K, Oshiro SE, et al. Molecular pathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Expert Rev Mol Med*. 2005;7:1-15.
123. Fae KC, da Silva DD, Oshiro SE, et al. Mimicry in recognition of cardiac myosin peptides by heart-intralesional T cell clones from rheumatic heart disease. *J Immunol*. 2006;176:5662-70.
124. Cunningham MW. Streptococcus and rheumatic fever. *Current opinion in rheumatology*. 2012;24(4):408–416.
125. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, et al. Functional anatomy of severe mitral regurgitation in active rheumatic carditis. *The American Journal of Cardiology*. 1989;63(9):577–584.

126. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, et al. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae. *Ann Intern Med.* 1994;120(3):177–183.
127. McKusick VA. *Heritable Disorders of Connective Tissue*. Fourth ed. C. V. Mosby Company; 1972.
128. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in *TGFBR1* or *TGFBR2*. *Nat Genet.* 2005;37(3):275–281.
129. Kyndt F, Gueffet JP, Probst V, et al. Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy. *Circulation.* 2007;115(1):40–49.
130. Kyndt F, Schott J-J, Trochu J-N, et al. Mapping of X-Linked Myxomatous Valvular Dystrophy to Chromosome Xq28. *The American Journal of Human Genetics.* 1998;62(3):627–632.
131. Nakamura F, Stossel TP, Hartwig JH. The filamins: Organizers of cell structure and function. *Cell Adh Migr.* 2011;5(2):160–169.

132. Piper C, Hetzer R, Korfer R, et al. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J*. 2002;23:79-86.
133. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36:3075-128.
134. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, et al. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation*. 1997;96(6):1999–2008.
135. Kaul S, Spotnitz WD, Glasheen WP, et al. Mechanism of ischemic mitral regurgitation. An experimental evaluation. *Circulation*. 1991;84(5):2167–2180.
136. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, et al. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(7):1594–1598.

137. Sabbah HN, Kono T, Stein PD, et al. Left ventricular shape changes during the course of evolving heart failure. *Am J Physiol.* 1992;263(1 Pt 2):H266–70.
138. Sabbah HN, Rosman H, Kono T, et al. On the mechanism of functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 1993;72(14):1074–76.
139. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation.* 1972;46(2):227–39.
140. Silverman ME, Hurst JW. The mitral complex. Interaction of the anatomy, physiology, and pathology of the mitral annulus, mitral valve leaflets, chordae tendineae, and papillary muscles. *Am Heart J.* 1968;76(3):399–418.
141. Godley RW, Wann LS, Rogers EW, et al. Incomplete mitral leaflet closure in patients with papillary muscle dysfunction. *Circulation.* 1981;63(3):565–571.
142. Ogawa S, Hubbard FE, Mardelli TJ, et al. Cross-sectional echocardiographic spectrum of papillary muscle dysfunction. *Am Heart J.* 1979;97(3):312–321.
143. Chaput M, Handschumacher MD, Guerrero JL, et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: prospective changes in a model of ischemic mitral regurgitation. *Circulation.* 2009;120(11 Suppl):S99–S103.

144. Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2008;118(8):845–852.
145. Gillam LD. Is it time to update the definition of functional mitral regurgitation?: structural changes in the mitral leaflets with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2008;118(8):797–799.
146. Dal-Bianco JP, Aikawa E, Bischoff J, et al. Mitral Valve Adaptation is Augmented in Myocardial Infarction: A Three-Dimensional Echocardiographic-Histopathologic Follow-Up Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(5):544.
147. Grande-Allen KJ, Barber JE, et al. Mitral valve stiffening in end-stage heart failure: evidence of an organic contribution to functional mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(3):783–790.
148. Grande-Allen KJ, Borowski AG, Troughton RW, et al. Apparently normal mitral valves in patients with heart failure demonstrate biochemical and structural derangements: an extracellular matrix and echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):54–61.

149. Beaudoin J, Handschumacher MD, Zeng X, et al. Mitral valve enlargement in chronic aortic regurgitation as a compensatory mechanism to prevent functional mitral regurgitation in the dilated left ventricle. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(17):1809–16.
150. Balachandran K, Alford PW, Wylie-Sears J, et al. Cyclic strain induces dual-mode endothelial-mesenchymal transformation of the cardiac valve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(50):19943–48.
151. Dal-Bianco JP, Aikawa E, Bischoff J, et al. Active adaptation of the tethered mitral valve: insights into a compensatory mechanism for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2009;120(4):334–42.
152. Beaudoin JD-BJ, Aikawa E, Bischoff J, et al. Mitral leaflet changes following myocardial infarction: evidence for maladaptive remodeling favoring ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(13s1):E2136–E2136.
153. Stephens EH, Timek TA, Daughters GT, et al. Significant changes in mitral valve leaflet matrix composition and turnover with tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circulation*. 2009;120(11 Suppl):S112–S119.

154. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-e185.
155. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:777–802.
156. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;352:875–83.
157. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, et al. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation*. 1994;90:830–7.
158. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:3–46.

159. Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJ, et al. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:69–76.
160. Magne J, Mahjoub H, Pierard LA, et al. Prognostic importance of brain natriuretic peptide and left ventricular longitudinal function in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Heart*. 2012;98:584–91.
161. Pflugfelder PW, Sechtem UP, White RD, et al. Noninvasive evaluation of mitral regurgitation by analysis of left atrial signal loss in cine magnetic resonance. *Am Heart J*. 1989;117:1113–9.
162. Ozdogan O, Yuksel A, Gurgun C, et al. Evaluation of the severity of mitral regurgitation by the use of signal void in magnetic resonance imaging. *Echocardiography*. 2009;26:1127–35.
163. Myerson SG, Francis JM, Neubauer S. Direct and indirect quantification of mitral regurgitation with cardiovascular magnetic resonance, and the effect of heart rate variability. *MAGMA*. 2010;23:243–9.

164. Monin JL, Dehant P, Roiron C, et al. Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes diagnostic accuracy and outcome implications. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:302–309.
165. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC/EACTS guideline for the management of valvular heart disease: the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017:2739-86.
166. Lancellotti P, Gerard PL, Pierard LA. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005;26:1528–1532.
167. Magne J, Lancellotti P, Pierard LA. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2010;122:33–41.
168. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1099–1106.
169. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759–1764.

170. Bonow RO, Carabello B, de Leon ACJ, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998;98:1949-84.
171. Crawford MH, Soucek J, Oprian CA, et al. Determinants of survival and left ventricular performance after mitral valve replacement. Department of Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *Circulation* 1990; 81: 1173- 81.
172. Phillips HR, Levine FH, Carter JE, et al. Mitral valve replacement for isolated mitral regurgitation: analysis of clinical course and late postoperative left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1981; 48: 647-54.
173. Schuler G, Peterson KL, Johnson A, et al. Temporal response of left ventricular performance to mitral valve surgery. *Circulation* 1979; 59: 1218-31.
174. Wisenbaugh T, Skudicky D, Sareli P. Prediction of outcome after valve replacement for rheumatic mitral regurgitation in the era of chordal preservation. *Circulation* 1994;89:191-7.

175. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, et al. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1536-43.
176. Flemming MA, Oral H, Rothman ED, et al. Echocardiographic markers for mitral valve surgery to preserve left ventricular performance in mitral regurgitation. *Am Heart J* 2000;140:476-82.
177. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Chronic mitral regurgitation: predictive value of preoperative echocardiographic indexes of left ventricular function and wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1984;3(2 Pt 1):235-42.
178. Tabata M, Kasegawa H, Fukui T, et al. S. Long-term outcomes of artificial chordal replacement with tourniquet technique in mitral valve repair: a single-center experience of 700 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(5):2033-2038.
179. Yaffee DW, Loulmet DF, Zias EA, et al. Long-term results of mitral valve repair with semi-rigid posterior band annuloplasty. *J Heart Valve Dis.* 2014;23(1):66-71.
180. David TE, Armstrong S, Ivanov J. Chordal replacement with polytetrafluoroethylene sutures for mitral valve repair: a 25-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:1563-1569.

181. De Bonis M, Lapenna E, Taramasso M, et al. Very long-term durability of the edge-to-edge repair for isolated anterior mitral leaflet prolapse: up to 21 years of clinical and echocardiographic results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(5):2027-2032.
182. Coutinho GF, Correia PM, Branco C, et al. Long-term results of mitral valve surgery for degenerative anterior leaflet or bi-leaflet prolapse: analysis of negative factors for repair, early and late failures, and survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(1):66-74.
183. Seeburger J, Borger MA, Falk V, et al. Minimal invasive mitral valve repair for mitral regurgitation: results of 1339 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(4):760-65.
184. De Bonis M, Alfieri O, Dalrymple-Hay M, et al. Mitral valve repair in degenerative mitral regurgitation: State of the Art. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;60(3):386–93.
185. Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, et al. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(5):734-43.
186. Nair RU, et al. Left ventricular volume reduction without ventriculectomy. *Ann Thorac Surg* 71. 2046-49, 2001.

187. Kron IL, et al. Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 74:600-1, 2002.
188. Messas E, et al. Chordal cutting: a new therapeutic approach for ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 104:1958-63, 2001.
189. Acker MA, et al. Mitral valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 370:23-32, 2014.
190. Kron IL, et al. Predicting recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for severe ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 149:752-61, 2015.
191. Smith PK, et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 371:2178-88, 2014.

XII. 図

図 1. 僧帽弁形成術後の新規心房細動発症回避率:5 年新規心房細動発症回避率は 94%,
10 年新規心房細動発症回避率は 82.9%となった。

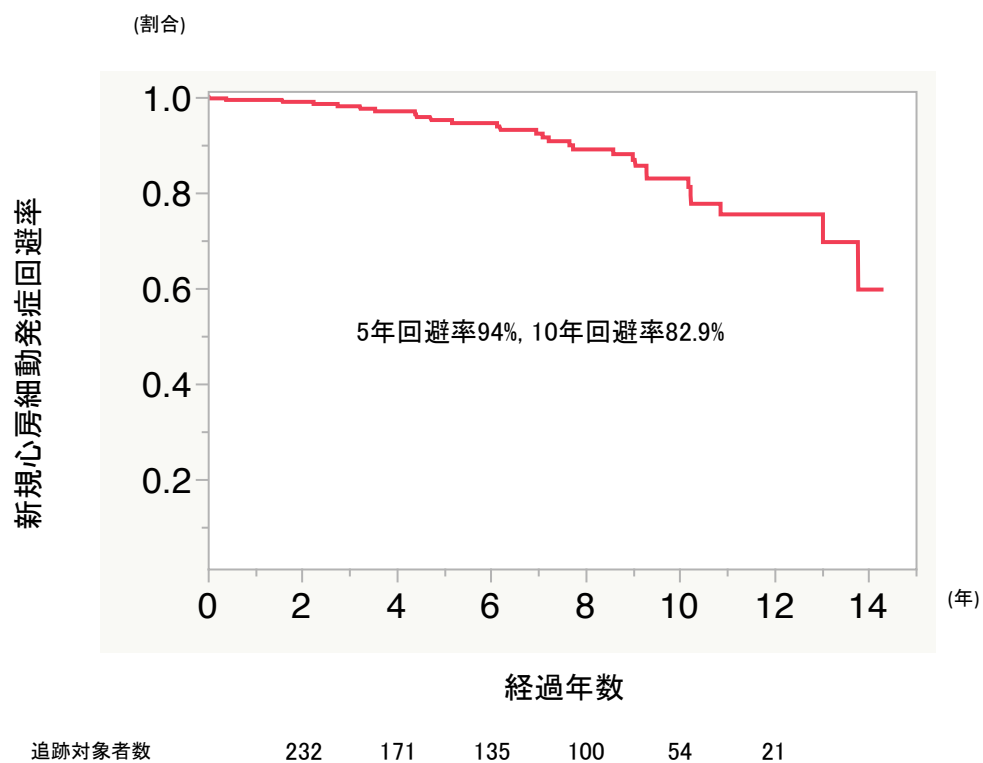


図 2. Late Af 群と no Af 群における生存率の比較: Late Af 群では 5 年生存率 96.3%, 10 年生存率は 96.3%となり、No Af 群では 5 年生存率 98.7%, 10 年生存率は 94.4%となり、両群において有意差はなかった (log rank p=0.99)。

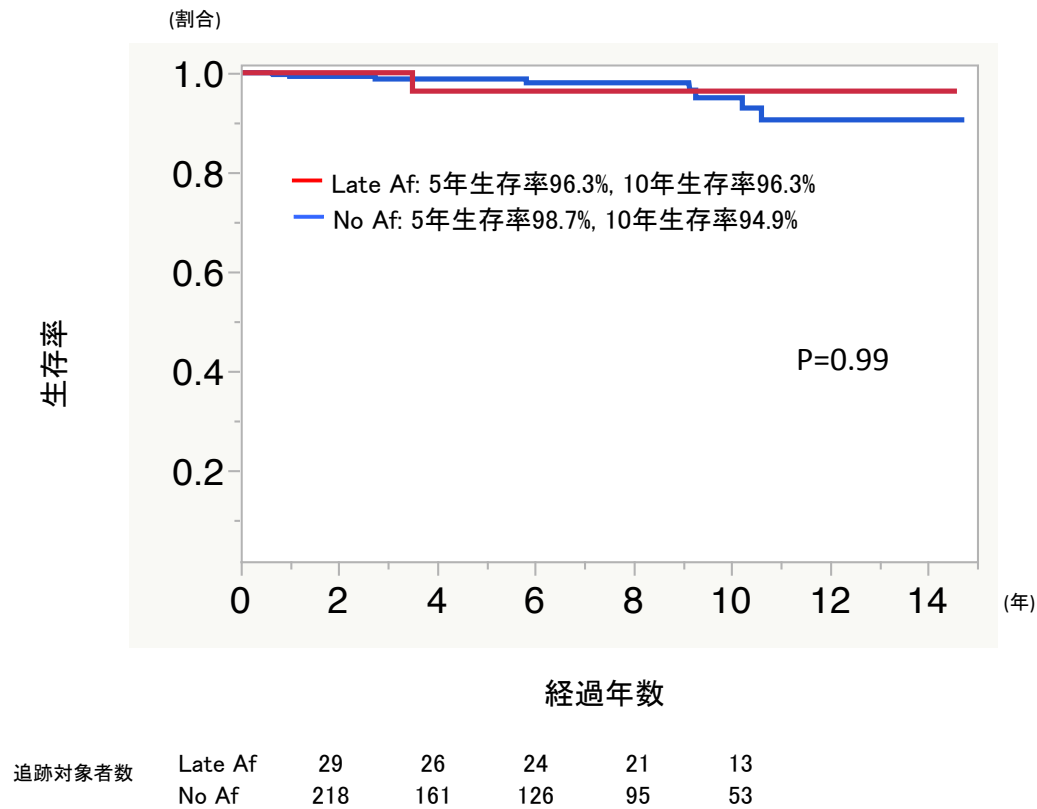


図 3. Late Af 群と no Af 群における僧帽弁逆流再発回避率の比較：Late Af 群では 5 年僧帽弁逆流再発回避率 73.8%, 10 年僧帽弁逆流再発回避率は 67.1%となり、No Af 群では 5 年僧帽弁逆流再発回避率 90.2%, 10 年僧帽弁逆流再発回避率は 81.7%となり、Late Af 群において有意に低くなった (log rank p=0.012)。

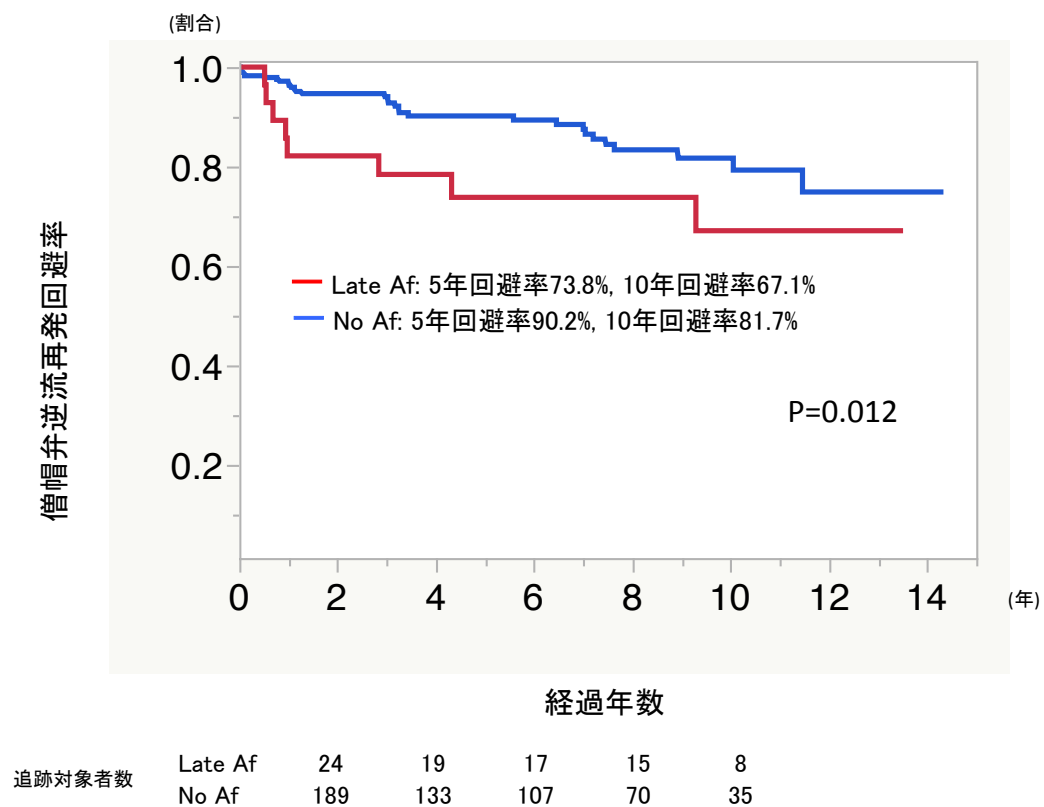


図 4. Late Af 群と No Af 群における僧帽弁再手術回避率の比較：Late Af 群では 5 年僧帽弁再手術回避率 92.7%, 10 年僧帽弁再手術回避率は 78.6%となり、No Af 群では 5 年僧帽弁再手術回避率 97.8%, 10 年僧帽弁再手術回避率は 96.9%となり、Late Af 群において有意に低くなった (log rank $p=0.04$)。

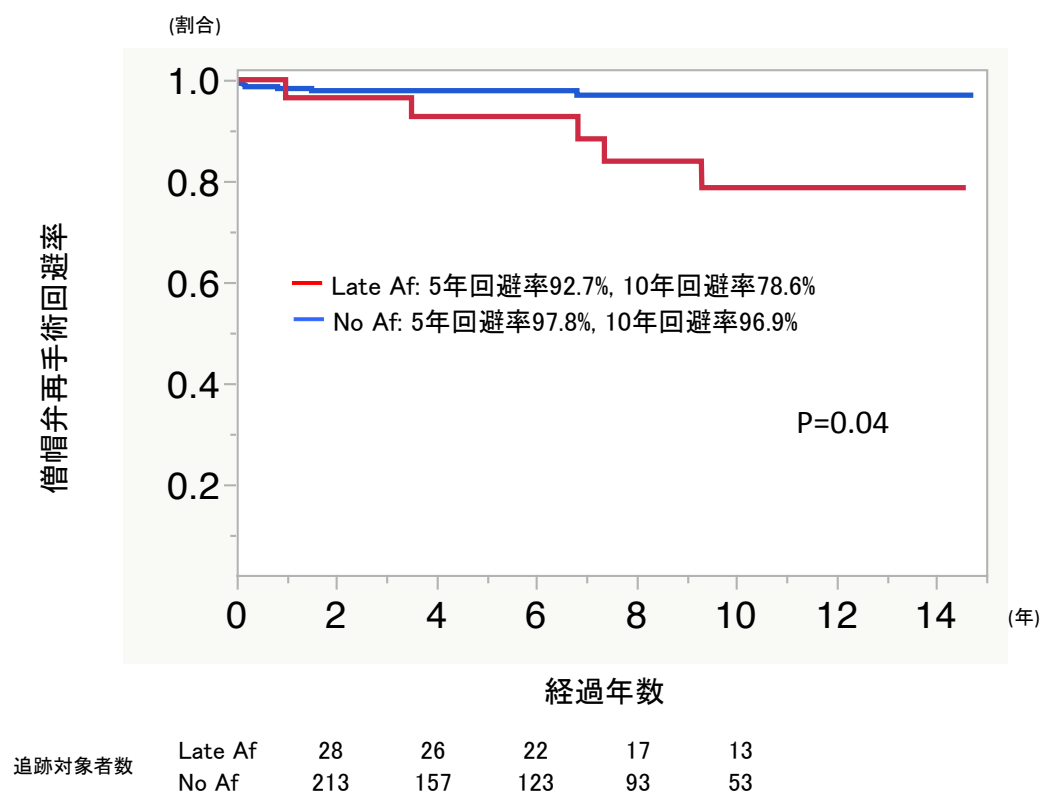


図 5. 人工弁輪リングサイズと経僧帽弁圧格差の関係：人工弁輪サイズが小さければ小さいほど術後経僧帽弁圧格差は上昇する傾向にあり、26mm のサイズでは 28mm, 30mm と比較して有意に圧格差が上昇した(それぞれ $p<0.01$)。また、27mm と 30mm においても有意差があった($p=0.02$)。

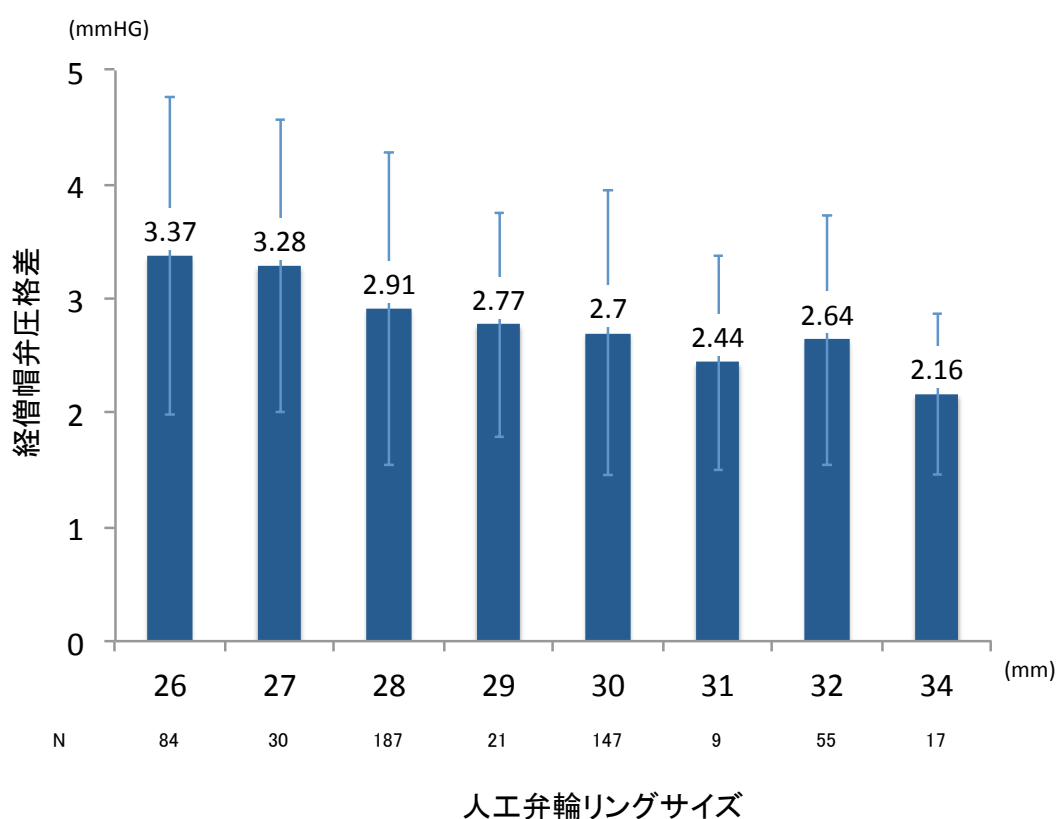


図 6. 術後経僧帽弁圧格差と人工弁輪リングサイズ/体表面積の関係：回帰モデルを用いて、術後経僧帽弁圧格差と人工弁輪リングサイズ/体表面積の関係を評価したが、 $p=0.07$ 、 R^2 乗値=0.006 と関係性はなかった。

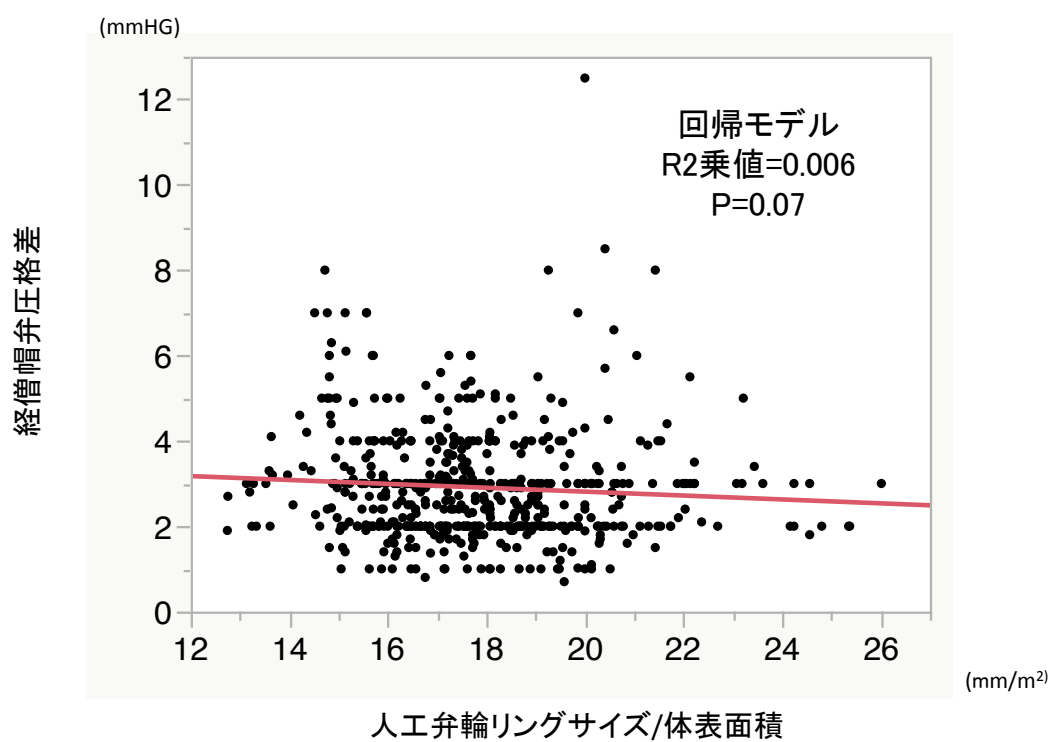


図 7. MS 群と no MS 群における生存率の比較：MS 群では 5 年生存率 93.9%, 10 年生存率は 93.9%となり、No MS 群では 5 年生存率 96.9%, 10 年生存率は 90.8%となり、両群において有意差はなかった (log rank p=0.63)。

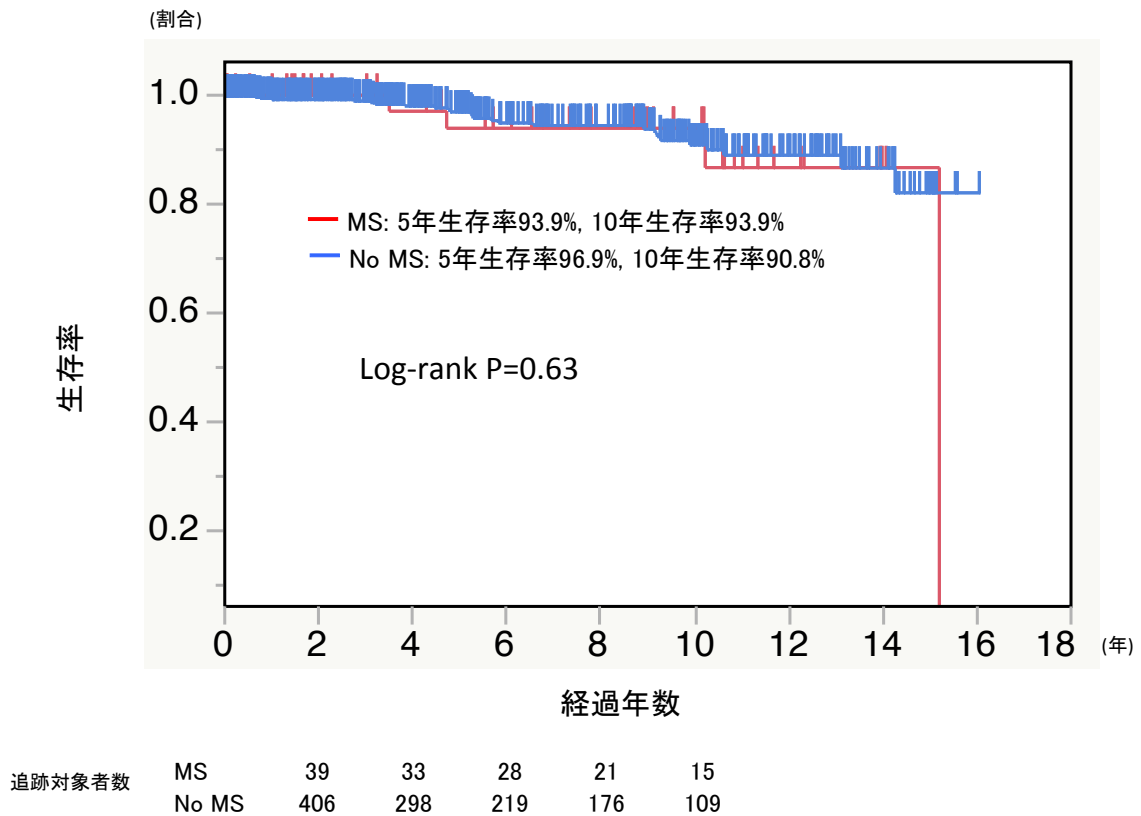


図 8. MS 群と no MS 群における MACCE 回避率の比較 : MS 群では 5 年 MACCE 回避率 90.7%, 10 年 MACCE 回避率は 86.8% となり、No MS 群では 5 年 MACCE 回避率 85.6%, 10 年 MACCE 回避率は 72.4% となり、両群において有意差はなかった (log rank $p=0.35$)。

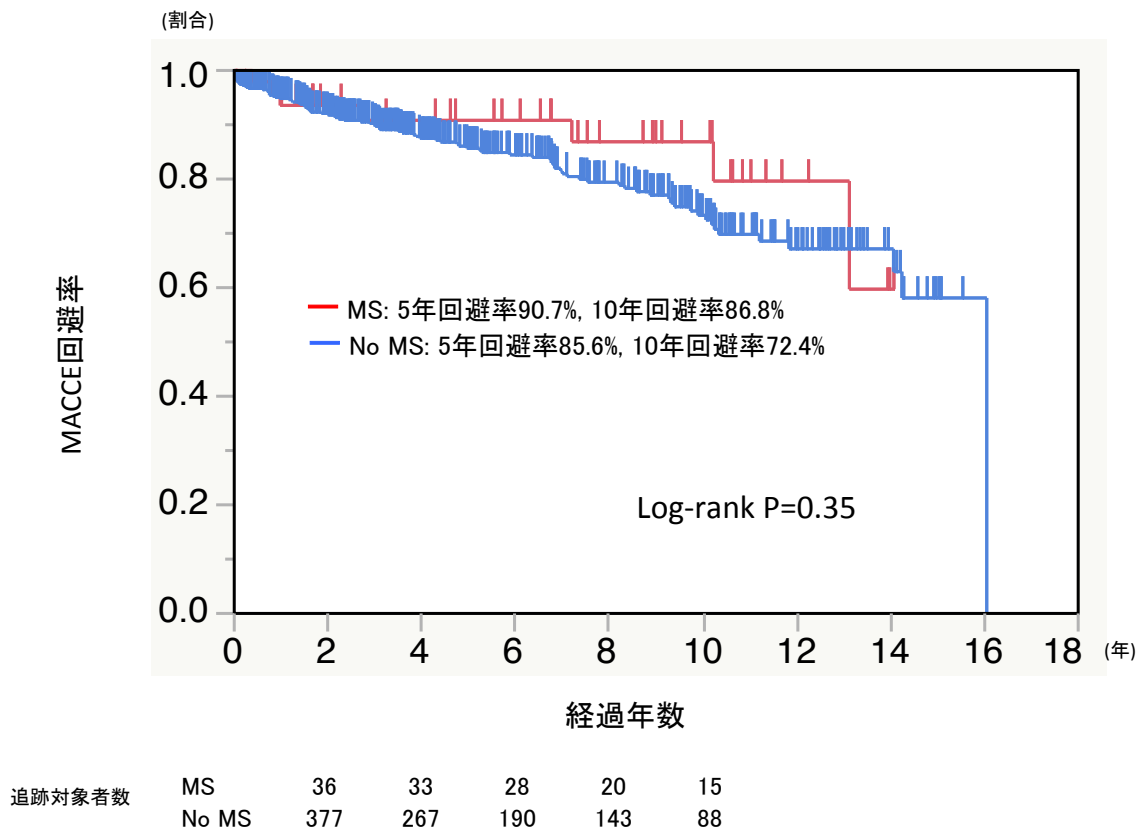


図 9. MS 群と no MS 群における、術後僧帽弁逆流の経時的な推移：MS 群の僧帽弁逆流進行度は 0.032 ± 0.014 /年、no MS 群の僧帽弁逆流進行度は 0.021 ± 0.015 /年と経時的な変化に有意差はなかった($p=0.51$)。

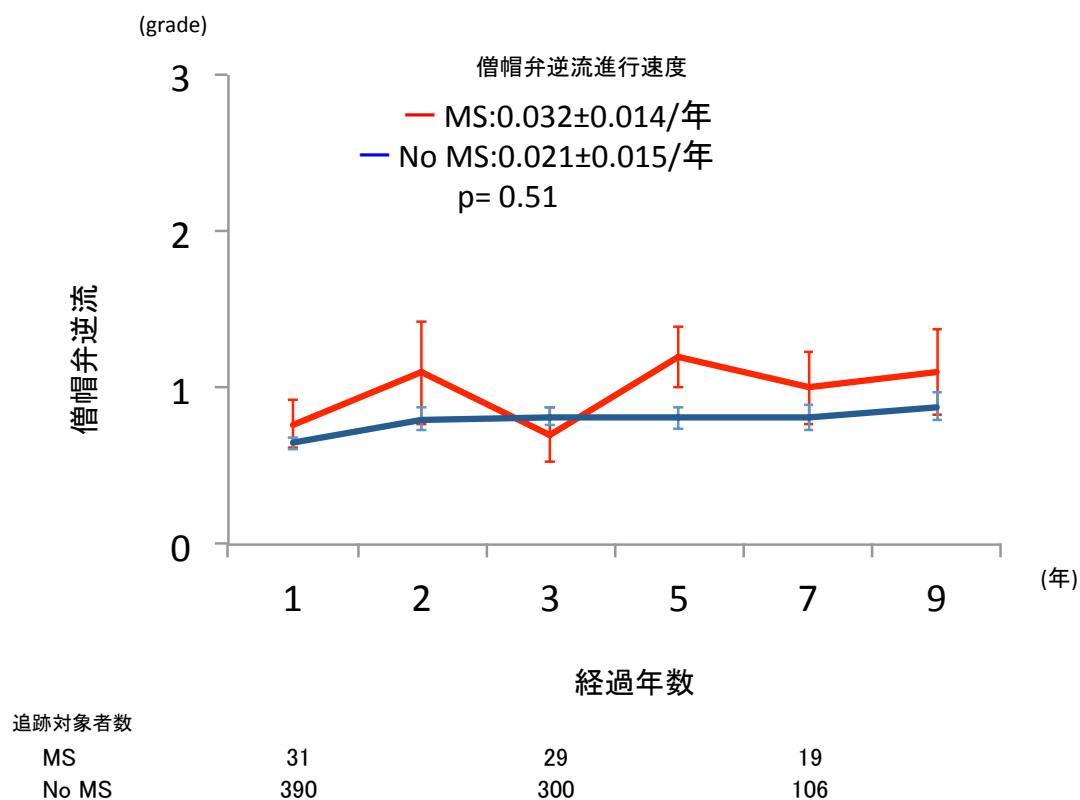


図 10. MS 群と no MS 群における、術後経僧帽弁圧格差の経時的な推移：MS 群の経僧帽弁圧格差進行度は 0.12 ± 0.032 /年、no MS 群の経僧帽弁圧格差進行度は 0.065 ± 0.034 /年と経時的な変化に有意差はなかった($p=0.11$)。

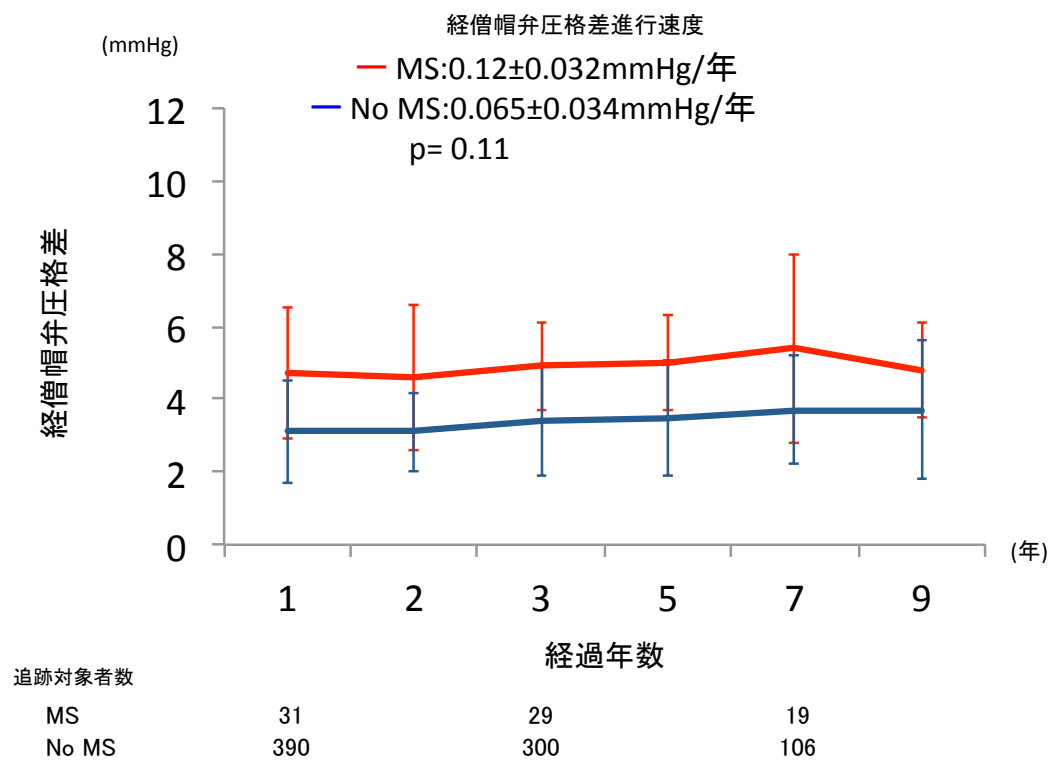


図 11. MS 群と no MS 群における、術後 LVEDD の経時的な推移 : MS 群の LVEDD 拡大速度は $0.22 \pm 0.083 \text{mm/年}$ 、no MS 群の LVEDD 拡大速度は $0.14 \pm 0.087 \text{mm/年}$ と経時的な変化に有意差はなかった($p=0.35$)。

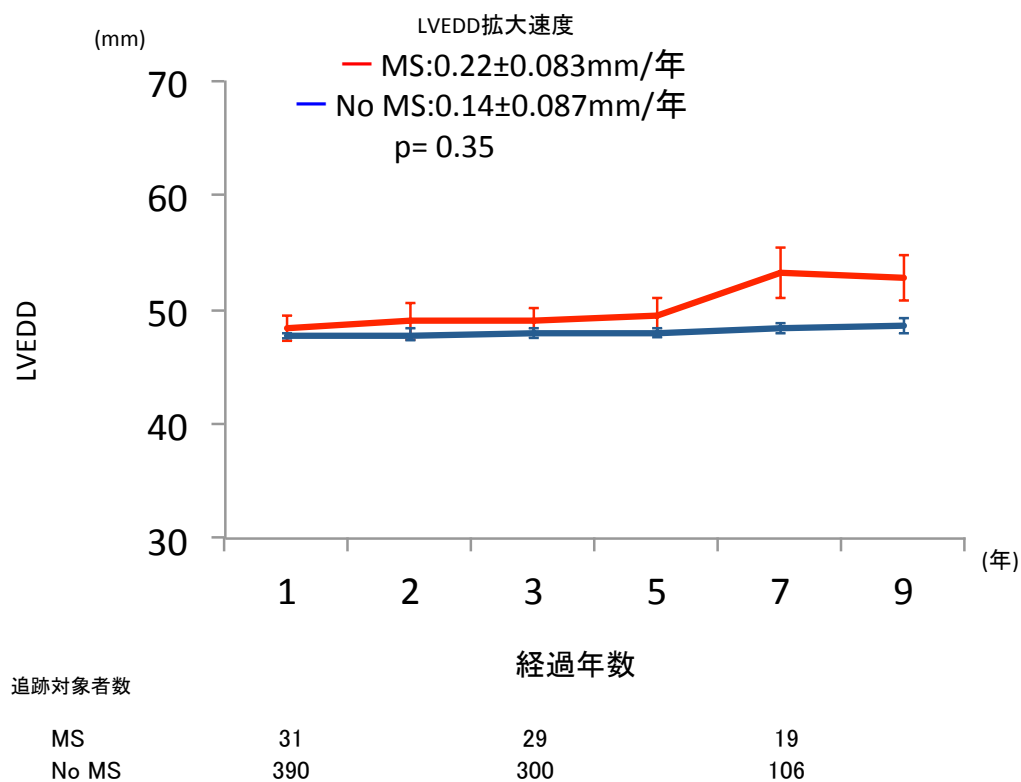


図 12. MS 群と no MS 群における、術後 LAD の経時的な推移：MS 群の LAD 拡大速度は $0.65 \pm 0.12 \text{mm/年}$ 、no MS 群の LAD 拡大速度は $0.33 \pm 0.13 \text{mm/年}$ と経時的な変化に有意差が認められた($p=0.013$)。

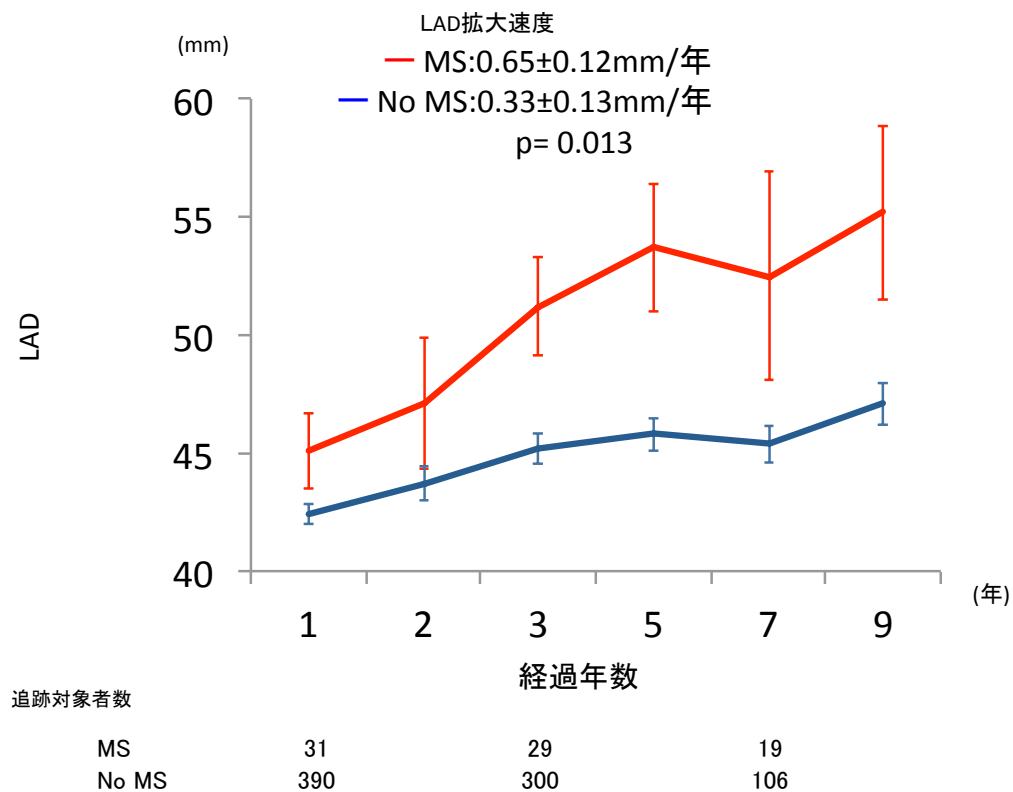


図 13. MS 群と no MS 群における、術後 TRPG の経時的な推移：MS 群の TRPG 進行速度は $0.72 \pm 0.16 \text{ mmHg/年}$ 、no MS 群の TRPG 進行速度は $0.35 \pm 0.17 \text{ mmHg/年}$ と経時的な変化に有意差を認めた ($p=0.03$)。

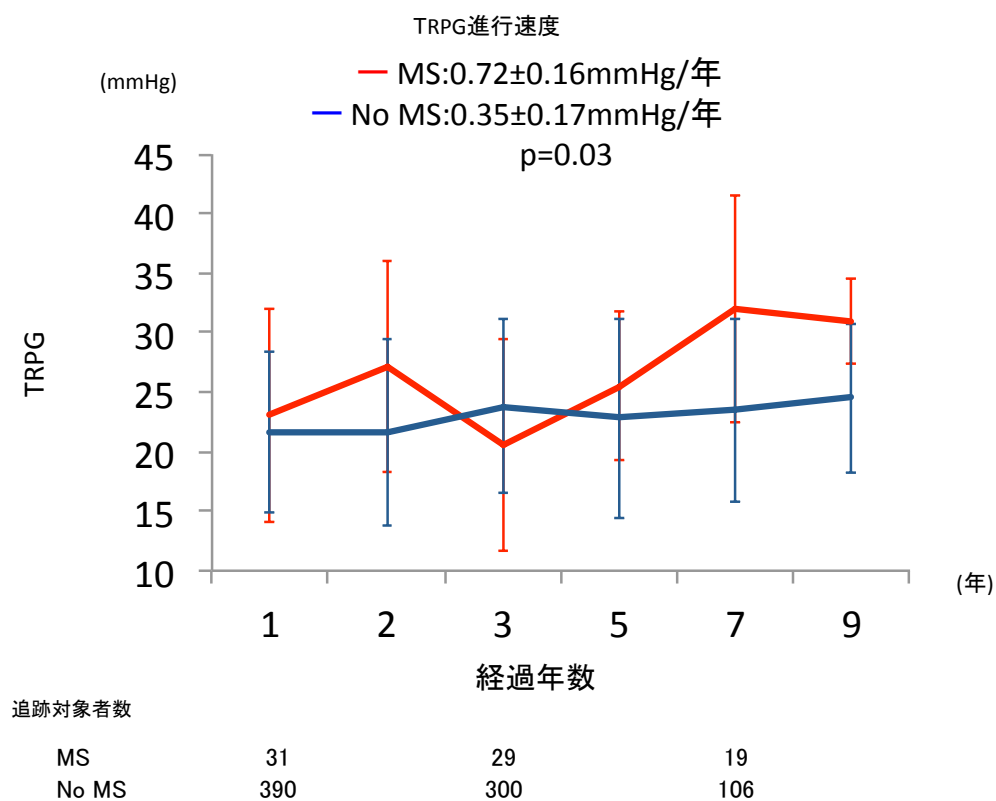


図 14. MS 群と no MS 群における、術後三尖弁逆流の経時的な推移：MS 群の三尖弁逆流進行度は 0.072 ± 0.014 /年、no MS 群の三尖弁逆流進行度は 0.034 ± 0.015 /年と経時的な変化に有意差が認められた($p=0.0113$)。

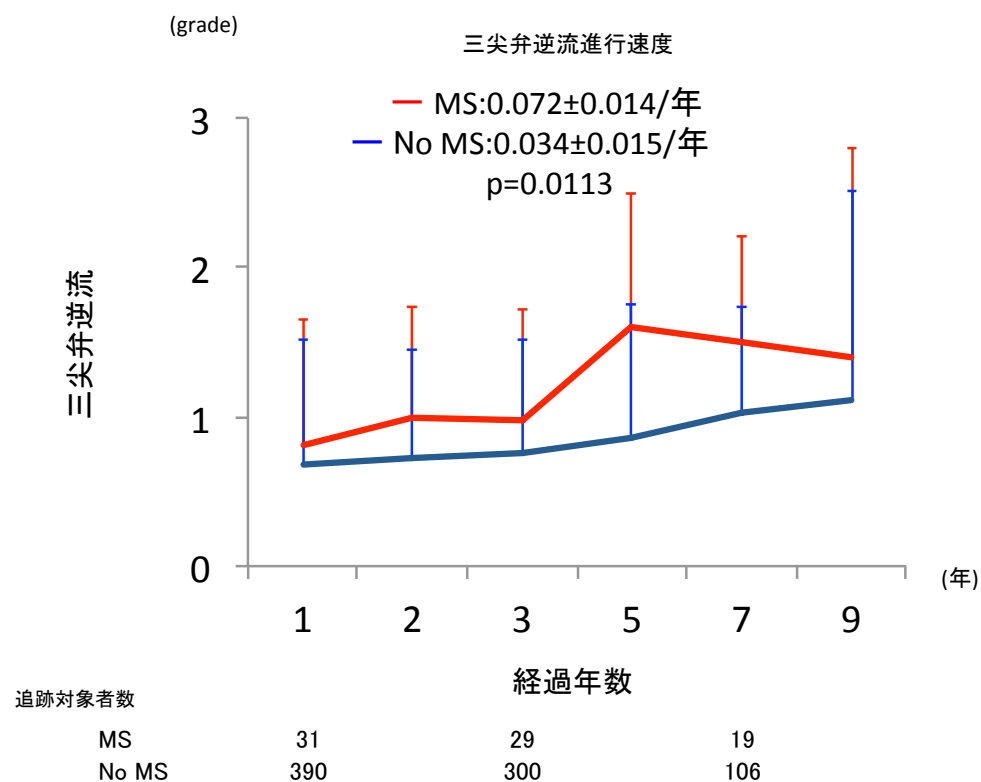


図 15. MICS 群と Sternotomy 群における、生存率の比較:MICS 群では 1 年生存率 100%, 3 年生存率は 100%となり、Sternotomy 群では 1 年生存率 100%, 3 年生存率は 100%となり、両群共に等しい結果となった。

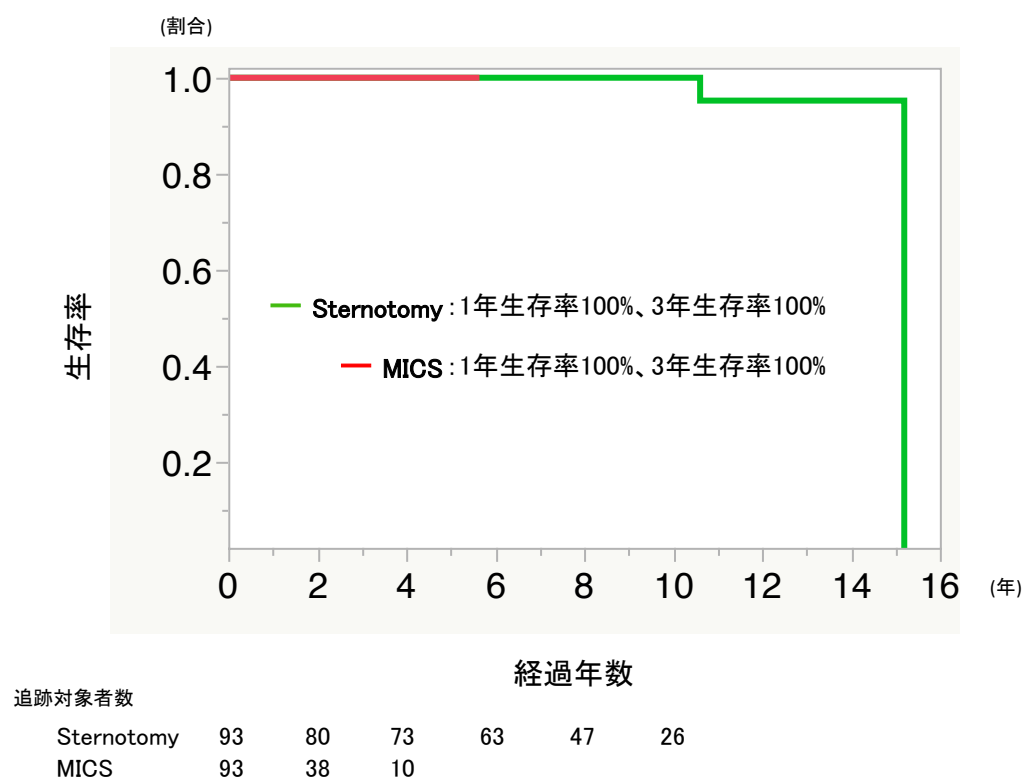


図 16. MICS 群と Sternotomy 群における、再手術回避率の比較：MICS 群では 1 年僧帽弁再手術回避率 96.3%, 3 年僧帽弁再手術回避率は 96.3%となり、Sternotomy 群では 1 年僧帽弁再手術回避率 98.8%, 3 年僧帽弁再手術回避率は 98.8%となり、有意差は認めなかった (log rank p=0.08)。

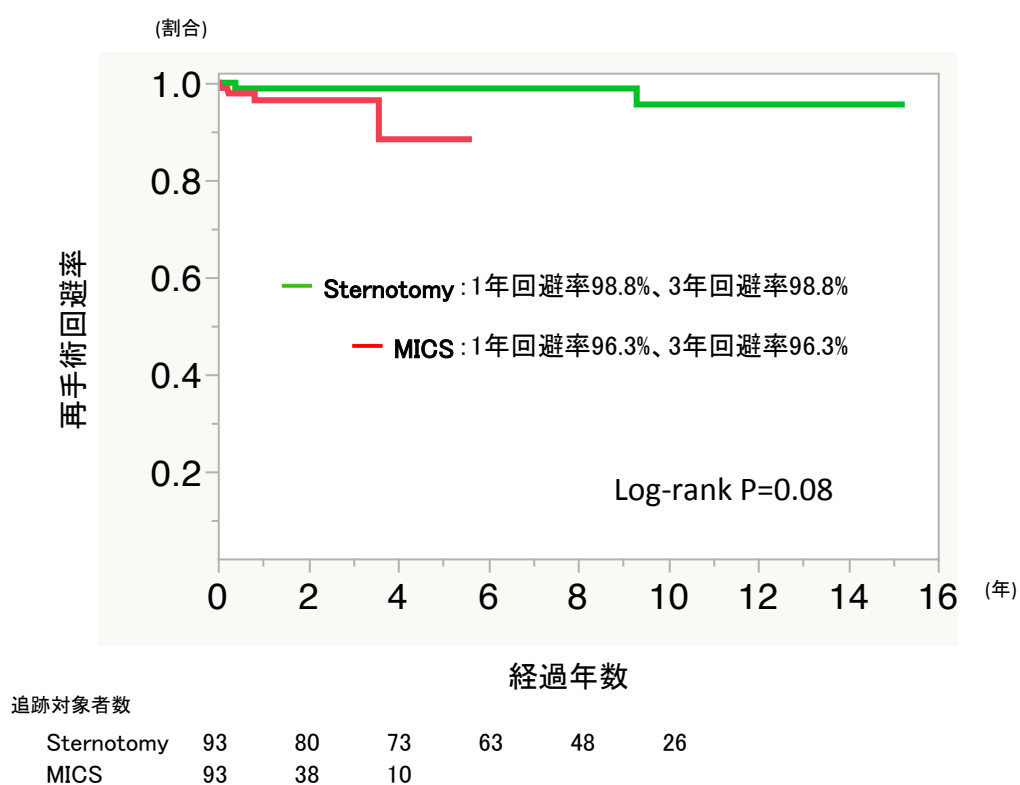


図 17. MICS 群と Sternotomy 群における、MACCE 回避率の比較：MICS 群では 1 年 MACCE 回避率 95.3%, 3 年 MACCE 回避率は 95.3%となり、Sternotomy 群では 1 年 MACCE 回避率 96.5%, 3 年 MACCE 回避率は 95.3%となり、両群において有意差はなかった (log rank $p=0.39$)。

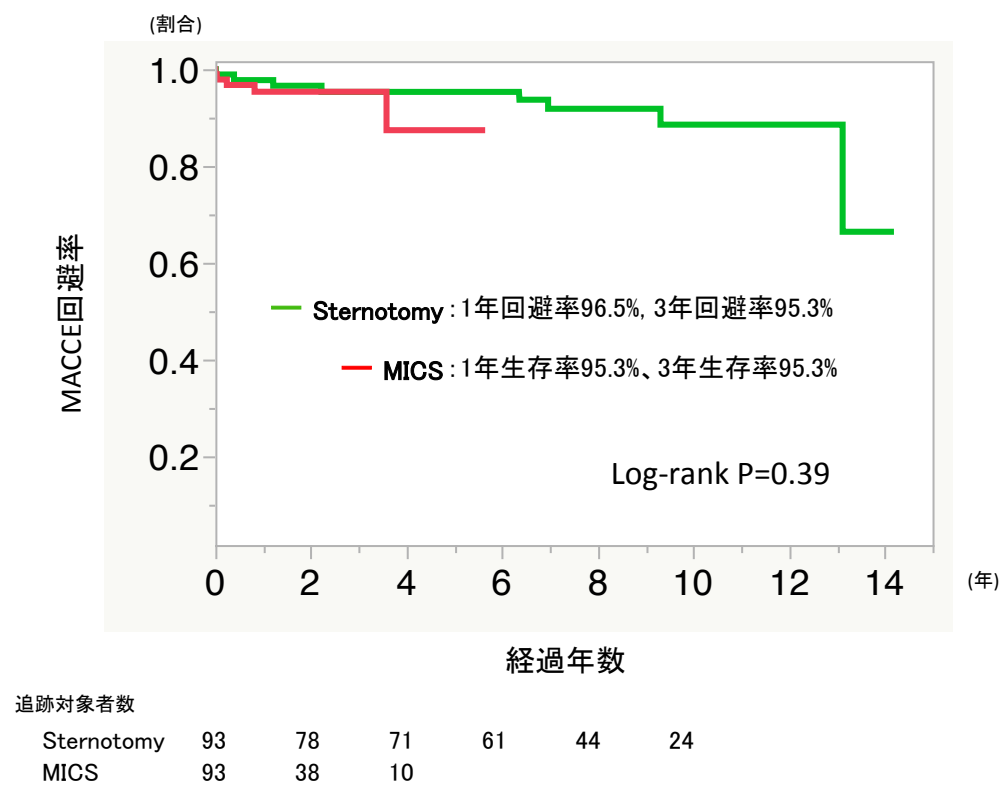


図 18. MICS 群と Sternotomy 群における、生存率の比較(人工弁輪サイズを含む 24 因子を用いた matching 後) : MICS 群では 1 年生存率 100%, 3 年生存率は 100%となり、Sternotomy 群では 1 年生存率 100%, 3 年生存率は 100%となり、両群共に等しい結果となった。

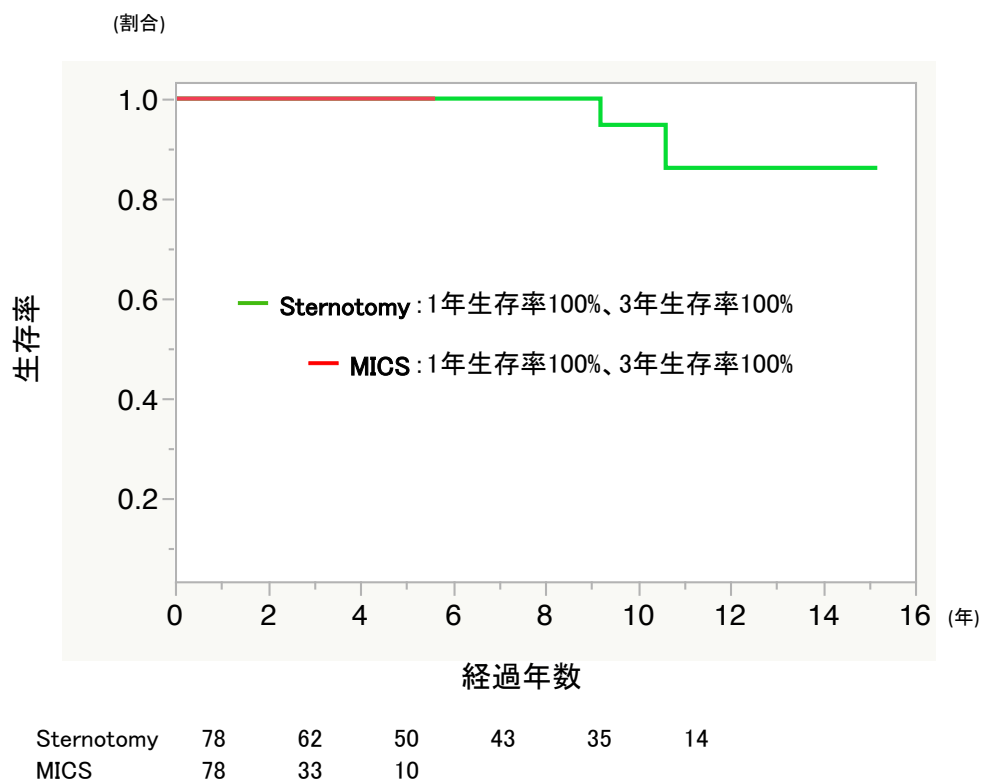


図 19. MICS 群と Sternotomy 群における、再手術回避率の比較(人工弁輪サイズを含む 24 因子を用いた matching 後) : MICS 群では 1 年僧帽弁再手術回避率 95.7%, 3 年僧帽弁再手術回避率は 95.7%となり、Sternotomy 群では 1 年僧帽弁再手術回避率 100%, 3 年僧帽弁再手術回避率は 98.1%となり、有意差は認めなかった (log rank p=0.07)。

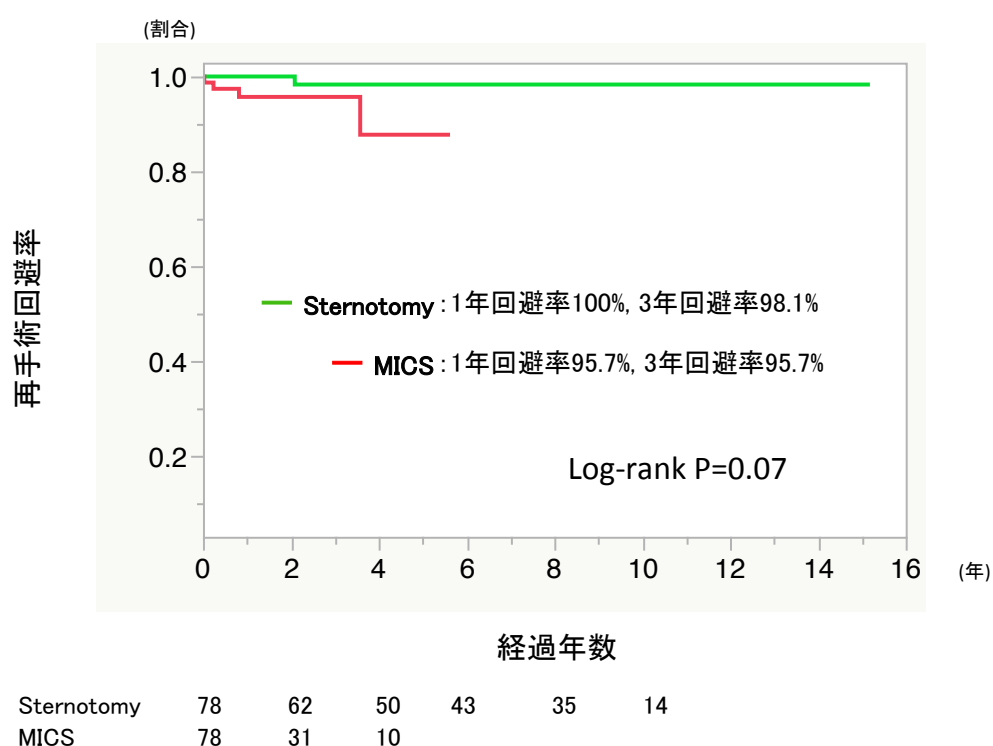
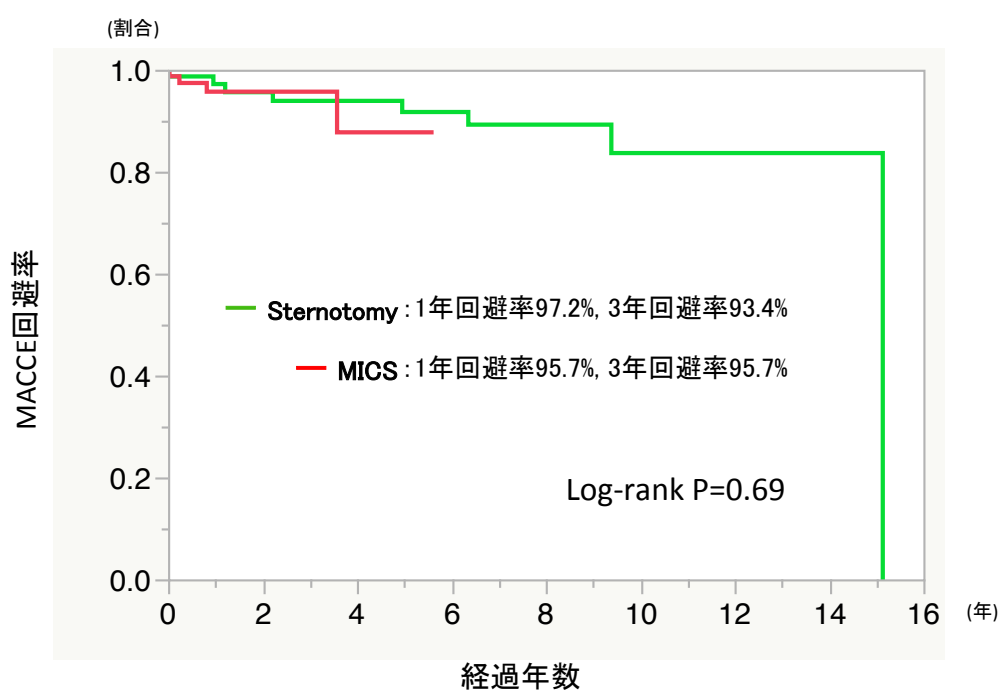


図 20. MICS 群と Sternotomy 群における、MACCE 回避率の比較(人工弁輪サイズを含む 24 因子を用いた matching 後):MICS 群では 1 年 MACCE 回避率 97.2%, 3 年 MACCE 回避率は 93.4%となり、Sternotomy 群では 1 年 MACCE 回避率 95.7%, 3 年 MACCE 回避率は 95.7%となり、両群において有意差はなかった (log rank p=0.69)



Sternotomy	78	59	47	34	31	13
MICS	78	31	10			

XIII. 表

表1. Late Af群とNo Af群における患者背景と術前心エコー所見

	All	No Af	Late Af	p value
患者数	318	289	29	
年齢 (歳)	58±13	57±12	63±12	0.016
男性	214 (67.2%)	195 (67.4%)	19 (65.5%)	0.83
体表面積 (m ²)	1.65±0.19	1.65±0.19	1.62±0.19	0.50
NYHA class	1.80±0.5	1.79±0.5	1.89±0.5	0.42
高血圧	138 (43.3%)	126 (43.5%)	12 (41.3%)	0.66
脂質異常症	73 (22.9%)	69 (23.8%)	4 (13.7%)	0.17
糖尿病	31 (9.7%)	28 (9.7%)	3 (10.3%)	0.97
一秒率<70%	27 (8.4%)	25 (8.6%)	2 (6.8%)	0.70
Cr 値 (mg/dl)	0.81±0.22	0.81±0.21	0.83±0.28	0.78
術前βブロッカー内服	40 (12.5%)	37 (12.8%)	3 (10.3%)	0.68
術前心エコー所見				
僧帽弁逆流程度	3.7±0.38	3.7±0.4	3.7±0.3	0.43
LVEDD (mm)	58±6.2	58±6.1	58±7.1	0.75

LAD (mm)	47±7.4	47±7.3	50±7.9	0.023
TRPG (mmHg)	30±14.9	30±14.9	34±14.6	0.080
三尖弁逆流程度	0.8±0.8	0.8±0.8	0.9±0.8	0.45
%FS (%)	39±6.5	38±6.5	39±5.8	0.67

NYHA: New York Heart Association, Cr: creatinine, LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter. LAD: left atrial diameter, TRPG: tricuspid regurgitant pressure gradient, %FS: fractional shortening

表2. Late Af群とNo Af群における手術所見

	All (n=318)	No Af (n=289)	Late Af (n=29)	p value
前尖病変 (両尖を含む)	122 (38.4%)	105 (36.3%)	17 (58.6%)	0.018
後尖病変	196 (61.6%)	184 (63.7%)	12 (41.4%)	0.018
Resection and suture	253 (79.5%)	233 (80.6%)	20 (68.9%)	0.14
人工腱索再建	85 (26.7%)	72 (24.9%)	13 (44.8%)	0.020
Edge to edge repair	42 (13.2%)	38 (13.1%)	4 (13.7%)	0.92
Partial band	230 (72.3%)	207 (71.6%)	23 (79.3%)	0.37
人工弁輪サイズ (mm)	28.4±1.9	28.5±1.8	27.3±1.7	0.0024
三尖弁形成術併施	18 (5.6%)	16 (5.5%)	2 (6.8%)	0.76
CABG 併施	24 (7.5%)	21 (7.2%)	3 (10.3%)	0.54
手術時間 (分)	262±65	261±64	275±72	0.25
体外循環時間 (分)	124±42	124±42	127±42	0.54
心筋虚血時間 (分)	86±30	85±30	88±29	0.51

CABG: coronary artery bypass grafting

表3. Late Af群とNo Af群におけるフォローアップ心エコー所見と術後合併症

	All (n=318)	No Af (n=289)	Late Af (n=29)	p value
フォローアップ心エコー所見				
僧帽弁逆流程度	0.7±0.9	0.7±0.9	1.0±0.9	0.06
LVEDD (mm)	49±5.7	48±5.4	49±8.0	0.71
LAD (mm)	42±7.2	41±6.9	49±6.9	<0.0001
TRPG (mmHg)	22±7.4	21±7.1	27±7.1	<0.0001
%FS (%)	32±6.9	32±6.9	31±6.9	0.51
mPG (mmHg)	3.3±1.4	3.2±1.3	4.8±1.8	<0.0001
三尖弁逆流程度	0.8±0.8	0.7±0.7	1.2±0.8	0.0015
術後βブロッカー内服頻度				
	184 (57.8%)	174 (60.2%)	10 (34.9%)	0.008
遠隔期死亡				
	9 (2.8%)	8 (2.7%)	1 (3.4%)	0.83
3度以上の僧帽弁逆流再発				
	40 (12.5%)	32 (11.0%)	8 (27.5%)	0.010
僧帽弁再手術				
	12 (3.7%)	7 (2.4%)(5)	5 (17.2%)	<0.0001

CI/TIA	12 (3.7%)	9 (3.1%)	3 (10.3%)	0.05
--------	-----------	----------	-----------	------

LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LAD: left atrial diameter; TRPG: tricuspid regurgitant pressure gradient; %FS: fractional shortening; mPG: mean transmitral pressure gradient, CI: cerebral infarction, TIA: transient ischemic attack

表4. 単変量解析・多変量解析による新規心房細動発症に関与する術前・術後因子

	単変量解析		多変量解析		
	p value	HR	p value	95% CI	HR
β ブロッカー	0.010	0.36	0.68	0.06-6.1	0.62
人工弁輪サイズ	0.0003	0.66	0.0032	0.11-0.79	0.31
MR3 度以上の再発	0.01	1.26	0.15	0.38-519.01	14.2
フォローアップ LAD	<0.0001	1.11	0.002	1.08-1.78	1.41
フォローアップ TRPG	0.0014	1.08	0.03	0.98-1.39	1.20
フォローアップ mPG	<0.0001	1.09	<0.0001	1.05-1.31	1.17
フォローアップ PHT	0.0096	1.37	0.04	1.0-2.1	2.10
年齢	0.012	1.04	0.89	0.91-1.08	0.99

HR: hazard ratio, MR: mitral regurgitation, LAD: left atrial diameter; TRPG: tricuspid

regurgitant pressure gradient; mPG: mean transmitral pressure gradient, PHT: pressure half time.

表 5. MS 群と no MS 群における患者背景、術前心エコー所見

	All	no MS	MS	p value
患者数	602	551	51	
年齢 (歳)	61±13	60±12	61±15	0.38
男性	389	353 (64%)	36 (70%)	0.35
対表面積 (m ²)	1.63 (1.49-1.77)	1.62 (1.49-1.76)	1.64 (1.47-1.79)	0.42
NYHA3/4	43 (7.2%)	40 (7.3%)	3 (5.8%)	0.90
β ブロッカー	105 (18.0%)	100 (18.7%)	5 (10.4%)	0.15
Ca 拮抗薬	118 (20.2%)	106 (19.8%)	12 (25.0%)	0.39
高血圧	264 (44.6%)	242 (44.6%)	22 (44.9%)	0.97
脂質異常症	156 (26.4%)	144 (26.5%)	12 (24.5%)	0.75
糖尿病	57 (9.6%)	57 (10.5%)	0 (0.0%)	0.02
一秒率<70%	64 (10.8%)	58 (10.7%)	6 (12.5%)	0.71
透析患者	6 (1.0%)	5 (0.9%)	1 (1.9%)	0.46
心房細動	208 (34.6%)	189 (34.3%)	19 (37.2%)	0.67
甲状腺疾患	29 (4.9%)	27 (5.0%)	2 (3.9%)	0.72
脳血管疾患	15 (2.5%)	15 (2.7%)	0 (0.0%)	0.23

術前心エコー所見

前尖病変	109 (18.1%)	101 (18.3%)	8 (15.7%)	0.63
後尖病変	355 (59.0%)	325 (58.9%)	30 (58.8%)	0.98
両尖病変	138 (22.9%)	101 (18.3%)	8 (15.7%)	0.65
交連病変	34 (5.6%)	33 (5.9%)	1 (2.0%)	0.23
Barlow 病	17 (2.8%)	11 (2.9%)	1 (1.96%)	0.68
僧帽弁逆流程度	3.7±0.4	3.7±0.4	3.7±0.4	0.94
LVEDD (mm)	58.2±6.4	58.1±6.3	58.5±6.9	0.66
LVESD (mm)	35.9±5.8	35.8±5.8	36.1±5.8	0.52
LAD (mm)	49.5±8.6	49.2±8.2	51.6±11.9	0.17
TRPG (mmHg)	31.4±14.1	31.1±13.8	33.4±17.7	0.56
%FS (%)	38.3±6.5	38.2±6.5	38.4±5.8	0.97
3 度以上の三尖弁逆 流	66 (10.9%)	57 (10.3%)	9 (17.6%)	0.13

NYHA, New York Heart Association; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter;

LVESD, left ventricular end-systolic diameter; LAD, left atrial diameter; TRPG, tricuspid

regurgitant pressure gradient; %FS, fractional shortening; CABG, coronary artery bypass grafting.

表 6. MS 群と no MS 群における手術所見

	All	no MS	MS	p value
MICS	138 (22.9%)	130 (23.5%)	8 (15.6%)	0.19
人工弁輪サイズ	28.7±2.1	28.8±2.1	28.0±1.9	0.01
人工弁輪 29mm 未満	342(56.8%)	304(56%)	38(75%)	0.006
Partial band	397 (66.1%)	364 (66.3%)	33 (64.7%)	0.81
Flexible ring	407 (67.9%)	372 (67.8%)	35 (68.6%)	0.91
Resection and suture	460 (77.4%)	424 (77.9%)	36 (72.0%)	0.33
人工腱索再建	170 (31.0%)	155 (30.0%)	15 (30.6%)	0.93
Edge-to-edge repair	99 (17.5%)	87 (16.8%)	12 (25.0%)	0.15
Maze 手術併施	176 (29.3%)	161 (29.3%)	15 (29.4%)	0.98
三尖弁形成術併施	117 (19.4%)	104 (18.8%)	13 (25.4%)	0.25
CABG 併施	51 (8.4%)	46 (8.4%)	5 (9.8%)	0.70

MICS, minimally invasive cardiac surgery; CABG, coronary artery bypass grafting.

表 7. MS 群と no MS 群における使用した人工弁輪の種類

	All	no MS	MS	p value
	(n=602)	(n=551)	(n=51)	
Partial flexible band	391 (64.9%)	358 (64.9%)	33 (64.7%)	0.9
Partial rigid/semi-rigid band	8 (1.3%)	8 (1.5%)	0	0.30
Full flexible ring	11 (1.9%)	9 (1.6%)	2 (3.9%)	0.46
Full rigid/semi-rigid ring	192 (31.9%)	176 (32%)	16 (31.4%)	0.90

表 8. MS 群と no MS 群におけるそれぞれの病変部位に対する手術手技

	All	no MS	MS	P value
前尖病変 (n=109)				
Partial band	37 (34.2%)	35 (35%)	2 (25%)	0.55
Flexible ring/band	39 (36.1%)	37 (37%)	2 (25%)	0.48
Resection and suture	9 (8.3%)	9 (9%)	0	0.37
人工腱索再建	95 (88%)	88 (88%)	7 (87.5%)	0.96
Edge to edge repair	28 (26%)	26 (26%)	2 (25%)	0.95
後尖病変 (n=355)				
Partial band	288 (81.3%)	265 (81.7%)	23 (76.7%)	0.49
Flexible ring/band	290 (82.1%)	267 (82.6%)	23 (76.7%)	0.41
Resection and suture	345 (77.4%)	319 (98.1%)	26 (86.7%)	0.0003
人工腱索再建	9 (2.5%)	6 (1.9%)	3 (10%)	0.006
Edge to edge repair	22 (6.2%)	20 (6.1%)	2 (6.6%)	0.91
両尖病変 (n=138)				
Partial band	71 (51.4%)	63 (50.4%)	8 (61.5%)	0.44
Flexible ring/band	77 (55.8%)	67 (53.6%)	10 (76.9%)	0.10

Resection and suture	107 (77.5%)	97(77.6%)	10 (76.9%)	0.95
人工腱索再建	64 (46.4%)	59 (47.2%)	5 (38.5%)	0.54
Edge to edge repair	48 (34.7%)	40 (32%)	8 (61.5%)	0.03
交連病変 (n=34)				
Partial band	22 (64.7%)	21 (63.6%)	1 (100%)	0.45
Flexible ring/band	22 (64.7%)	21 (63.6%)	1 (100%)	0.45
Resection and suture	22 (64.7%)	22 (66.7%)	0	0.16
人工腱索再建	1 (2.9%)	1 (30.0%)	0	0.85
Edge to edge repair	14 (39%)	13 (39.4%)	1 (100%)	0.17

表 9. 単変量解析および多変量解析を用いた術後機能的僧帽弁狭窄症を引き起こす危険因子

	単変量解析			多変量解析		
	p value	OR	95% CI	p value	OR	95% CI
術前 LAD	0.10	0.97	0.94–1.00	0.19	0.97	0.94–1.01
術前 3 度以上の三尖弁逆流	0.13	1.87	0.8–4.0	0.28	1.57	0.70–3.52
Edge-to-edge repair	0.17	1.63	0.8–3.2	0.24	1.53	0.76–3.08
人工弁輪サイズ (29mm 未満)	0.009	2.3	1.23–4.5	0.007	2.4	1.26–4.6

OR, odds ratio; CI, confidence interval; LA, left atrial dimension

表 10. MS 群と no MS 群における術直後の心エコー所見

	All	no MS	MS	p value
1 度以下の僧帽弁逆流	549 (91.2%)	504 (92%)	45 (88.3%)	0.35
LVEDD (mm)	50.1±6.0	50.0±6.0	50.9±6.1	0.22
LVEDD (mm)	35.8±6.6	35.8±6.6	36.1±7.1	0.85
LAD (mm)	41.7±8.3	41.5±8.1	44.2±9.8	0.06
TRPG (mmHg)	20.7±6.8	20.4±6.5	23.1±8.7	0.04
%FS (%)	28.8 (24-34)	28.7 (24-34)	29.1 (24-36)	0.58
三尖弁逆流程度	0.7±0.67	0.7±0.67	0.8±0.6	0.17
mPG (mmHg)	2.9±1.3	2.6±0.8	5.8±1.4	<0.0001

LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEDD, left ventricular end-systolic

diameter; LAD, left atrial diameter; TRPG, tricuspid regurgitant pressure gradient; %FS,

fractional shortening; mPG, mean trans-mitral pressure gradient.

表 11. MICS 群と Sternotomy 群における患者背景、術前心エコー所見

	All patients (unmatched patients)				Matched patients			
	MICS (n=139)	Sternotomy (n=463)	p value	d	MICS (n=93)	Sternotomy (n=93)	p value	d
男性	103 (74.1%)	286 (61.7%)	0.007	0.27	61 (65.6%)	61 (65.6%)	1.0	0.00
BSA (m ²)	1.70±0.18	1.60±0.18	<0.001	0.56	1.66±0.17	1.66±0.18	0.76	0.00
年齢 (歳)	54.6±10.7	62.6±12.8	<0.001	0.68	57.1±10.2	58.3±13.1	0.30	0.10
NYHA \geq 3	8 (5.8%)	35 (7.6%)	0.13	0.07	6 (6.5%)	4 (4.3%)	0.50	0.10
β ブロッカー	16 (11.5%)	80 (20.9%)	0.02	0.26	10 (10.7%)	10 (10.7%)	1.0	0.00
高血圧	63 (45.3%)	201 (44.5%)	0.85	0.02	43 (46.2%)	43 (46.2%)	1.0	0.00
脂質異常症	36 (25.9%)	120 (26.5%)	0.87	0.01	27 (29%)	23 (24.7%)	0.51	0.10
糖尿病	11 (7.9%)	46 (10.2%)	0.42	0.08	8 (8.6%)	9 (9.68%)	0.79	0.04
閉塞性肺疾患	7 (5.0%)	57 (12.6%)	0.01	0.27	5 (5.4%)	8 (8.6%)	0.38	0.13

脳血管疾患	2 (1.4%)	13 (2.8%)	0.36	0.10	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1.0	0.00
Cr 値>1.5	0	6 (1.3%)	0.17	0.16	0	0		
Cr 値 (mg/dl)	0.83±0.2	0.85±0.2	0.3	0.10	0.85±0.2	0.81±0.2	0.21	0.20
心房細動	23 (16.5%)	185 (40%)	<0.001	0.54	18 (19.4%)	21 (22.6%)	0.58	0.08
甲状腺疾患	7 (5.1%)	22 (4.9%)	0.93	0.01	5 (5.4%)	5 (5.4%)	1.0	0.00
冠動脈疾患	0	51 (11.0%)	<0.001	0.50	0	0		
ASD/PFO	3 (2.2%)	18 (3.9%)	0.58	0.10	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0.56	0.09
病変部位								
前尖	19 (13.6%)	182 (39.3%)	<0.001	0.61	15 (16%)	12 (12.9%)	0.53	0.09
後尖	115 (82.7%)	340 (73.4%)	0.025	0.23	77 (82.8%)	76 (81.7%)	0.84	0.03
交連	18 (12.9%)	72 (15.5%)	0.45	0.07	11 (11.8%)	16 (17.2%)	0.3.0	0.15
術前心エコー所見								
LVEDD (mm)	58.5±5.7	58.1±6.5	0.24	0.07	58.7±5.7	58.4±6.3	0.48	0.05

LVEDD (mm)	36.6±5.1	35.6±6.0	0.022	0.4	36.3±5.5	35.5±5.2	0.17	0.2
LAD (mm)	46.4±6.8	50.3±8.9	<0.001	0.49	47.4±6.8	47.9±7.6	0.98	0.07
TRPG (mmHg)	25.5±12.3	32.9±14.1	<0.001	0.56	27.3±11.9	29.0±11.6	0.41	0.14
EF (%)	61.6±6.6	62.8±8.6	0.04	0.16	62.3±6.5	63.5±7.7	0.25	0.17
3 度以上の三尖 弁逆流	4 (2.8%)	62 (13.4%)	<0.001	0.40	4 (4.3%)	6 (6.5%)	0.49	0.10

MICS: minimally invasive cardiac surgery, d: standardized difference, NYHA: New York

Heart Association, Cr: creatinin, ASD:atrial septal defect, PFO:patent foramen ovale,

LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter, LVEDS: left ventricular end-systolic

diameter, LAD: left atrial diameter, TRPG: tricuspid regurgitant peak pressure gradient, EF:

ejection fraction,

表 12. マッチング後における MICS 群と Sternotomy 群における手術所見

	MICS (n=93)	Sternotomy (n=93)	p value
人工弁輪サイズ (mm)	29.7±2.0	28.4±1.8	<0.0001
Partial band	80 (86.0%)	63 (67.7%)	0.003
Resection and suture	78 (83.8%)	80 (86.0%)	0.68
人工腱索再建	12 (12.9%)	14 (15.1%)	0.67
Edge to edge	10 (10.7%)	14 (15.1%)	0.38
Maze 手術併施	12 (13%)	21 (22.6%)	0.08
三尖弁形成術併施	3 (3.9%)	13 (13.9%)	0.01
CABG 併施	0	0	
ASD/PFO 閉鎖術併施	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0.56
手術時間 (分)	240.0±51.5	265.5±59.2	0.002
体外循環時間 (分)	126.5±41.7	124.9±40.2	0.74
心筋虚血時間 (分)	90.7±28.3	89.3±30.9	0.62
輸血率	19 (20%)	30 (32.6%)	0.04

CABG: coronary artery bypass grafting, ASD: atrial septal defect, PFO: patent foramen ovale

表 13. マッチング後における MICS 群と Sternotomy 群の術後経過と術後合併症

	MICS (n=93)	Sternotomy (n=93)	p value
術当日の抜管	82 (88.2%)	68 (74.7%)	0.017
ICU 滞在日数 (日)	1.5±0.6	1.6±1.0	0.69
入院日数 (日)	7.6±1.9	15.3±5.1	<0.0001
再僧帽弁手術	1 (1.1%)	0	0.31
大動脈解離	1 (1.1%)	0	0.31
出血再開胸手術	0	2 (2.2%)	0.15
死亡	0	0	
呼吸機能障害	0	2 (2.2%)	0.15
腎機能障害	1 (1.1%)	0	0.30
最大クレアチニン値 (mg/dl)	1.05±0.34	1.06±0.31	0.74
鼠径部の合併症	0	0	
胸骨感染	0	0	
脳梗塞	0	1 (1.1%)	0.31

ICU: intensive care unit

表 14. マッチング後における MICS 群と Sternotomy 群の術後と術後 1 年での心エコー

所見

	MICS (n=93)	Sternotomy (n=93)	p value
術後心エコー所見			
2 度以上の僧帽弁逆流	2 (2.2%)	11 (11.8%)	0.01
EF (%)	47.9±10.5	51.9±10.3	0.02
LVEDD (mm)	50.3±5.9	49.5±5.4	0.21
LVEDS (mm)	36.6±6.5	34.5±5.7	0.017
LAD (mm)	40.6±7.4	40.1±7.9	0.53
TRPG (mmHg)	21.8±6.3	19.2±5.5	0.002
2 度以上の三尖弁逆流	11 (11.8%)	7 (7.5%)	0.32
mPG (mmHg)	2.8±1.6	2.9±1.2	0.40
術後 1 年での心エコー所見			
2 度以上の僧帽弁逆流	7 (7.5%)	7 (7.5%)	0.90
EF (%)	54.8±8.0	58.0±8.2	0.04
LVEDD (mm)	47.9±5.4	47.6±4.3	0.65

LVEDD (mm)	32.4±5.1	31.2±4.1	0.11
LAD (mm)	39.9±7.3	41.1±7.7	0.43
TRPG (mmHg)	21.8±6.9	20.8±5.8	0.44
2 度以上の三尖弁逆流	10 (%)	9 (%)	0.87
mPG (mmHg)	2.9±1.2	3.4±1.6	0.06

EF: ejection fraction, LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter, LVEDS: left ventricular end-systolic diameter, LAD: left atrial dimension, TRPG: tricuspid regurgitant peak pressure gradient, mPG: mean transmitral pressure gradient.

表 15. 人工弁輪サイズを含む 24 因子を用いたマッチング後における MICS 群と

Sternotomy 群における手術所見

	MICS (n=78)	Sternotomy (n=78)	p value
人工弁輪サイズ (mm)	29.4±2.0	29.5±2.0	0.45
Partial band	67 (85.9%)	51 (65.3%)	0.003
Resection and suture	64 (82.1%)	64 (82.1%)	1.0
人工腱索再建	11 (14.1%)	16 (20.5%)	0.29
Edge to edge	10 (12.8%)	6 (7.7%)	0.28
Maze 手術併施	13 (16.7%)	21 (26.9%)	0.12
三尖弁形成術併施	3 (3.9%)	15 (19.2%)	0.002
CABG 併施	0	0	
ASD/PFO 閉鎖術併施	1 (1.3%)	0	0.31
手術時間 (分)	238.6±51.9	261.6±52.5	0.005
体外循環時間 (分)	127.7±41.1	121.6±37.2	0.29
心筋虚血時間 (分)	91.8±28.3	86.9±28.7	0.26

輸血率	17 (21.8%)	21 (26.9%)	0.45
-----	------------	------------	------

CABG: coronary artery bypass grafting, ASD: atrial septal defect, PFO: patent foramen ovale

表 16. 人工弁輪サイズを含む 24 因子を用いたマッチング後における MICS 群と

Sternotomy 群の術後経過と術後合併症

	MICS (n=78)	Sternotomy (n=78)	p value
術当日の抜管	70 (89.7%)	58 (75.3%)	0.018
ICU 滞在日数 (日)	1.5±0.6	1.8±1.0	0.31
入院日数 (日)	7.6±1.9	19.3±4.1	<0.0001
再僧帽弁手術	1 (1.3%)	0	0.31
大動脈解離	0	1 (1.3%)	0.31
出血再開胸手術	0	1 (1.3%)	0.31
死亡	0	0	
呼吸機能障害	0	0	
腎機能障害	1 (1.3%)	0	0.30
最大クレアチニン値(mg/dl)	1.05±0.32	1.04±0.35	0.75
鼠径部の合併症	0	0	
胸骨感染	0	0	
脳梗塞	0	1 (1.3%)	0.31

ICU: intensive care unit